



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

Facultad de Biología

Departamento de Fisiología

Grupo Neurociencia y Comportamiento

Isabel Cordones Cano

**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS PARAMÉTRICAS, DE LA  
DINÁMICA CORTICAL Y DEL PAPEL DE LA CORTEZA  
CEREBRAL EN LA GENERACIÓN DE LOS MOVIMIENTOS  
OCULARES EXPLORATORIOS**

Tesis Doctoral dirigida por el Dr. Miguel Escudero González

Sevilla, 2016



D. Miguel Escudero González, Profesor titular del Departamento de Fisiología de la Facultad de Biología de la Universidad de Sevilla:

CERTIFICA:

que el presente trabajo titulado **“Estudio de las características paramétricas, de la dinámica cortical y del papel de la corteza cerebral en la generación de los movimientos oculares exploratorios”** ha sido realizado bajo su dirección y supervisión por D<sup>a</sup>. Isabel Cordones Cano, Licenciada en Biología por la Universidad de Sevilla, y considera que reúne las condiciones de calidad y rigor científico para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral.

Sevilla, 25 de Noviembre de 2016

Fdo.: Miguel Escudero González





*Para Javi y Martina, los pilares de mi vida.*



*"Es de importancia para quien  
desee alcanzar una certeza en su  
investigación, el saber dudar a tiempo".*

*Aristóteles (384 a.C.-322 a.C.)*



## ***AGRADECIMIENTOS***

Para una persona que le cuesta hablar en público el poder mostrar mi agradecimiento por escrito es una oportunidad que no puedo dejar escapar para dar las gracias a aquellos que, de una manera u otra, me han ayudado en este difícil camino y han contribuido a formarme como investigador y persona.

A Miguel Escudero González, por darme la oportunidad de formar parte de este mundo y ser el primero en confiar en mis posibilidades. Agradecerle su pensamiento crítico, su exigencia en el trabajo, su ética profesional y su excelencia como docente. En este sentido es un modelo para mí. También quisiera agradecerle su paciencia conmigo y la forma de expresar mis opiniones, a veces en contra de las suyas, escuchando y madurándolas para luego discutirlos juntos.

A Ana Gómez Tubío y Javier Márquez Ruíz, por no dejarme tirar la toalla en los momentos más difíciles cuando ya había tomado la decisión de dejarlo. Ellos son responsables directos de que este trabajo haya sido terminado.

A Carlos Gómez, por encenderme la luz en la oscuridad que era para mí el mundo del EEG. Mi más profundo agradecimiento por sus enseñanzas y opiniones.

A Pablo Mir Rivera y Paco Palomar Simón, por su colaboración, apoyo y ayuda en las sesiones de registro en el hospital. Su cercanía, respeto y preocupación por sus pacientes son admirables y hablan de su excelente calidad no solo como médicos sino como personas.

A Álvaro Sánchez López, mi compañero de fatigas, por estar siempre dispuesto a ayudarme ante cualquier petición, por los ratitos a última hora de la tarde charlando de ciencia o cualquier otra cosa, por ser un gran amigo.

A Lucía Cervantes y Guillermo Ortega, por su interés. A Guillermo agradecerle su gran ayuda en la parte final de esta tesis cuando mi estado físico me hacía difícil las horas de registro.

A Manu, por su amabilidad, su compañía y su ayuda.

A los voluntarios que me han cedido de forma totalmente desinteresada sus ondas cerebrales, sobre todo al personal de las Facultades de Biología y Farmacia. Sin su colaboración este tipo de investigación no sería posible.

A Sara Morcuende, Camilo Morado y María Ángeles Luque, por hacerme sentir siempre bienvenida y parte del grupo.

A nivel personal, agradecer a mi madre su cariño y apoyo, así como los valores que me ha inculcado desde la infancia y que rigen mi vida personal y profesional: respeto, esfuerzo, cariño, solidaridad y fortaleza ante los malos momentos. Ella es el espejo en el que me miro.

A mis hermanos: Diego, Antonio y Ana por su apoyo y cariño incondicional en todos estos años. Mi agradecimiento es infinito.

A los que se fueron antes de tiempo: a mi padre y sobre todo a mi hermano "Kisko" quien hubiera bromeado sobre mi trabajo y le habría quitado "hierro" haciéndome sentir mejor. Te echo de menos todos los días.

A mi marido, Javi, la persona que mejor me conoce y sabe el esfuerzo que ha supuesto este trabajo. Gracias por aguantar mis dudas y mis malos momentos, por darme ánimos siempre, por su paciencia y su amor. Gracias por compartir conmigo su amor y su entusiasmo por la ciencia, por sus consejos profesionales y su entrega sin límites.

A mi hija, Martina, porque me hace desear e intentar ser mejor en todos los aspectos de mi vida.

# *Índice*





<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Movimientos oculares sacádicos.....</b>	<b>4</b>
1.1.1 Características paramétricas de los movimientos oculares sacádicos .....	4
1.1.2 Control de los movimientos oculares: circuito sacádico.....	5
1.1.3 Microsacádicos .....	8
1.1.3.1 Papel funcional .....	9
1.1.3.2 Microsacádicos y cognición.....	10
1.1.3.3 Bases neurofisiológicas.....	11
1.1.4 Valor diagnóstico .....	13
<b>1.2 Estudio de la actividad cerebral. Electroencefalografía y ritmos cerebrales. ....</b>	<b>14</b>
1.2.1 La electroencefalografía.....	14
1.2.2 Ritmos cerebrales .....	17
1.2.2.1 Actividad Delta.....	19
1.2.2.2 Actividad Theta.....	19
1.2.2.3 Actividad Alfa.....	20
1.2.2.4 Actividad Beta .....	21
1.2.2.5 Actividad Gamma .....	22
<b>1.3 Dinámica cortical relacionada con los movimientos oculares sacádicos.....</b>	<b>23</b>
1.3.1 Periodo Preparatorio .....	23
1.3.1.1 Periodo Instructivo.....	24
1.3.1.2 Periodo Gap .....	26
1.3.2 Transformación sensorio-motora .....	27
1.3.3 Actividad relacionada con la respuesta sacádica.....	29
1.3.3.1 Actividad presacádica .....	29
1.3.3.2 Actividad postsacádica.....	30
1.3.4 Antisacádicos erróneos.....	31
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>35</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>39</b>
<b>3.1 Participantes .....</b>	<b>39</b>
<b>3.2 Diseño experimental. Esquema general. ....</b>	<b>39</b>
<b>3.3 Técnicas de Registro.....</b>	<b>40</b>
3.3.1 Registro de los movimientos oculares.....	40
3.3.2 Registro de la actividad electroencefalográfica .....	42
<b>3.4 Análisis de los datos .....</b>	<b>43</b>
3.4.1 Análisis de los movimientos oculares sacádicos.....	43

3.4.1.1	<i>Análisis comportamental</i>	44
3.4.1.2	<i>Análisis paramétrico y de la temporalidad de los movimientos oculares sacádicos</i>	46
3.4.2	<i>Análisis de la actividad electroencefalográfica</i>	46
3.4.2.1	<i>Análisis de componentes independientes</i>	47
3.4.2.2	<i>Potencial relacionado al evento</i>	50
3.4.2.3	<i>Dinámica espectral: Potencia Espectral Relacionada al Evento</i>	50
3.4.2.4	<i>Dinámica espectral: Coherencia entre ensayos</i>	52
3.4.2.5	<i>Análisis de componentes principales</i>	53
3.4.2.6	<i>Localización de las fuentes de actividad</i>	53
3.4.3	<i>Análisis estadístico</i>	54
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>57</b>
<b>4.1</b>	<b>Exploración Visual de Imágenes</b>	<b>57</b>
4.1.1	<i>Movimientos oculares sacádicos</i>	58
4.1.1.1	<i>Análisis paramétrico y cinética de los movimientos</i>	58
4.1.1.1.1	<i>Distribución temporal de los movimientos oculares sacádicos</i>	63
4.1.2	<i>Actividad EEG</i>	65
4.1.2.1	<i>ERP</i>	65
4.1.2.1.1	<i>Microsacádicos durante las fijaciones y durante la exploración de imágenes</i>	65
4.1.2.1.2	<i>Microsacádicos y macrosacádicos durante la exploración de imágenes</i>	67
4.1.2.2	<i>Dinámica espectral</i>	67
4.1.2.2.1	<i>Dinámica espectral asociada a los microsacádicos y macrosacádicos durante la exploración de imágenes</i>	69
4.1.2.2.2	<i>Dinámica espectral asociada a los microsacádicos</i>	70
<b>4.2</b>	<b>Bloque mixto de tareas oculomotoras</b>	<b>74</b>
4.2.1	<i>Movimientos oculares sacádicos</i>	75
4.2.1.1	<i>Análisis comportamental</i>	75
4.2.1.1.1	<i>Porcentaje de errores</i>	75
4.2.1.1.2	<i>Tiempos de reacción</i>	76
4.2.1.1.3	<i>Amplitud y Ganancia</i>	76
4.2.1.2	<i>Análisis paramétrico y de la cinética de los movimientos oculares sacádicos</i>	77
4.2.1.2.1	<i>Probabilidad de ejecución de los microsacádicos respecto de la diana periférica</i>	80
4.2.1.2.2	<i>Probabilidad de ejecución de microsacádicos respecto del macrosacádico voluntario</i>	83
4.2.2	<i>Actividad EEG</i>	84
4.2.2.1	<i>Periodo Preparatorio</i>	84
4.2.2.1.1	<i>ERP</i>	84
4.2.2.1.2	<i>Localización de las fuentes de actividad</i>	88

4.2.2.1.3 Voltaje y tiempos de reacción .....	89
4.2.2.1.4 Voltaje y probabilidad de ejecución de microsacádicos durante el Periodo Instructivo .....	91
4.2.2.1.5 Dinámica Espectral.....	92
4.2.2.2 Periodo Ejecutivo .....	97
4.2.2.2.1 Lateralización relacionada al evento (ERL) .....	98
4.2.2.2.2 Dinámica Espectral.....	99
4.2.2.3 Microsacádicos durante las tareas Prosacádica, Antisacádica y de No movimiento .....	108
4.2.2.3.1 ERP .....	109
4.2.2.3.2 Dinámica espectral .....	111
4.2.3. Antisacádicos erróneos.....	113
4.2.3.1. Tiempos de reacción.....	114
4.2.3.2. Actividad EEG.....	114
4.2.3.2.1. Periodo Preparatorio.....	114
4.2.3.2.2. Periodo Ejecutivo.....	116
<b>4.3 Comparación de movimientos oculares durante la tarea Prosacádica y durante la exploración visual de imágenes .....</b>	<b>118</b>
4.3.1 Análisis paramétrico y de la cinética de los movimientos oculares microsacádicos.....	118
4.3.1.1 Distribución de probabilidad de ejecución de microsacádicos.....	119
4.3.2 Actividad EEG .....	121
4.3.2.1 ERP .....	121
4.3.2.1.1 Movimientos oculares microsacádicos .....	121
4.3.2.1.2 Movimientos oculares macrosacádicos.....	122
4.3.2.2 Dinámica espectral.....	124
4.3.2.2.1 Movimientos oculares microsacádicos .....	124
4.3.2.2.2 Movimientos oculares macrosacádicos.....	125
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>135</b>
<b>5.1 Distribuciones temporales de los movimientos sacádicos involuntarios y de los microsacádicos .....</b>	<b>135</b>
<b>5.2 Dependencia de la distribución temporal de los sacádicos de la atención y la dificultad de la tarea .....</b>	<b>136</b>
5.2.1 Diseño de una prueba específica para comparar con movimientos sacádicos voluntarios ...	136
5.2.2 Caracterización del nivel de dificultad/atención de las tareas.....	137
5.2.2.1 Tiempos de respuesta .....	137
5.2.2.2 Tasas de error .....	137
5.2.2.3 Distribución de los microsacádicos durante la preparación y ejecución de las respuestas en el bloque mixto .....	138

5.2.3 Actividad cortical relacionada con la preparación de las tareas voluntarias.....	140
5.2.3.1 Voltaje de la actividad cortical .....	140
5.2.3.2 Dinámica espectral de la actividad cortical.....	143
5.2.3.3 Atención y tiempos de respuesta.....	145
5.2.3.4 Antisacádicos erróneos .....	147
5.2.4 Actividad cortical relacionada con la ejecución de las tareas voluntarias .....	149
5.2.4.1 Voltaje de la actividad cortical .....	149
5.2.4.2 Dinámica espectral de la actividad cortical.....	152
5.2.5 Relación voltaje-frecuencia cortical.....	154
<b>5.3 Características paramétricas de los macrosacádicos y los microsacádicos.....</b>	<b>155</b>
5.3.1 Cinética y distribuciones paramétricas .....	155
<b>5.4 Actividad cortical relacionada con la ejecución de los movimientos sacádicos en las tareas de exploración visual y las tareas Prosacádicas.....</b>	<b>157</b>
5.4.1 Movimientos sacádicos durante la exploración visual .....	157
5.4.1.1 Voltaje de la actividad cortical durante la exploración visual.....	157
5.4.1.2 Frecuencia de la actividad cortical en las tareas de exploración visual .....	158
5.4.2 Movimientos oculares en la tarea Prosacádica.....	160
5.4.2.1 Voltaje de la actividad cortical .....	160
5.4.2.2 Frecuencia de la actividad cortical.....	162
<b>5.5 Actividad cortical relacionada con la ejecución de los microsacádicos.....</b>	<b>163</b>
5.5.1 Voltaje de la actividad cortical.....	163
5.5.2 Frecuencia de la actividad cortical.....	164
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>169</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>173</b>

## **ABREVIATURAS**

ACC: Corteza cingulada anterior

BNs: Neuronas de brote

CNV: Variación contingente negativa

DLPFC: Corteza prefrontal dorsolateral

EEG: Electroencefalografía

ERD: Desincronización relacionada al evento

ERL: Lateralización relacionada al evento

ERP: Potencial relacionado al evento

ERS: Sincronización relacionada al evento

ERSP: Potencia espectral relacionada al evento

FDR: Control de la proporción de falsos positivos

FEF: Campo ocular frontal

fMRI: Imagen por resonancia magnética funcional

ICA: Análisis de componentes independientes

ITC: Coherencia entre ensayos

LIP: Área intraparietal lateral

LLBNs: Neuronas de brote de larga latencia

MEG: Magnetoencefalografía

OPNs: Neuronas omnipausa

SC: Tubérculo cuadrigémino superior

SEF: Campo ocular suplementario

SMA: Área motora suplementaria

V1: Corteza visual primaria

V4: Área visual cortical extra estriada

## *Introducción*

# INTRODUCCIÓN

---



## ***1. INTRODUCCIÓN***

A pesar de que la percepción visual requiere que las imágenes permanezcan estables sobre la retina, el entorno resulta en constante movimiento, ya sea debido al propio movimiento o al desplazamiento de los objetos. Para conseguir esta estabilidad visual, durante la evolución se seleccionaron los movimientos oculares. Los movimientos oculares constituyen un modo de acceso al mundo exterior, permitiendo mantener estable el mundo visual sobre la retina, y en el caso de los animales con fovea, como los humanos, explorar escenas visuales y situar objetos de interés sobre esta parte especializada de la retina (Wardak y Duhamel, 2004).

Los movimientos oculares se pueden dividir en reflejos, posicionales y exploratorios (Berthoz y Grantyn, 1986). La función de los movimientos oculares reflejos es mantener la imagen estable cuando el sujeto o el entorno están en movimiento. Los movimientos oculares reflejos incluyen los reflejos vestíbulo-ocular, optocinético y cérvico-ocular. Así, por ejemplo, el reflejo vestíbulo-ocular consiste en una rotación lenta y coordinada de los ojos en sentido opuesto al movimiento de la cabeza, lo que permite al sujeto moverse y ver al mismo tiempo. Los movimientos posicionales incluyen los movimientos de vergencia, que permiten mantener sobre la fovea de ambos ojos los objetos que se encuentran a distintas distancias, y los movimientos de seguimiento lento, que permiten mantener sobre la fovea un objeto que se desplaza lentamente (Sparks, 2002). Los movimientos exploratorios se refieren a los movimientos oculares sacádicos, que son movimientos rápidos que sitúan a los objetos visuales de interés sobre la fovea (Becker 1989; Leigh y Zee, 2006). Aunque durante la fijación ocular se suele decir que los ojos permanecen fijos sobre el objeto, los ojos no están quietos, sino que realizan movimientos oculares de pequeña amplitud. Estos micromovimientos suelen ser fundamentalmente derivas, temblores y microsacádicos. Las derivas son movimientos lentos que ocurren entre microsacádicos. Los temblores son oscilaciones de pequeña amplitud y muy rápidas (90 Hz) que se superponen sobre las derivas. Los microsacádicos se definen como movimientos sacádicos involuntarios de pequeña amplitud (Martinez-Conde y col., 2004).

El presente trabajo se ha centrado en el estudio y la caracterización de los movimientos oculares sacádicos.

# INTRODUCCIÓN

---

## ***1.1 Movimientos oculares sacádicos***

Los movimientos oculares sacádicos incluyen distintos comportamientos que se pueden agrupar como sacádicos reflejos de corta latencia, inducidos por la aparición de un estímulo en el campo visual (Hess y col., 1946), y sacádicos voluntarios, ya sean dependientes de factores endógenos o en obediencia a órdenes de ejecución. No obstante, todos los sacádicos, con excepción de los microsacádicos, son voluntarios en esencia, puesto que un sujeto siempre puede dejar de hacerlos.

Además de estos dos grupos, existen dos tipos especiales de movimientos sacádicos que, si bien ocurren a veces en la vida cotidiana, son más característicos de paradigmas de laboratorio. Uno de ellos son los sacádicos guiados por la memoria, en los que el sujeto debe realizar un movimiento sacádico a un lugar del espacio previamente memorizado. Un caso especial de este tipo de sacádicos son los sacádicos retrasados, en los que el sujeto deberá hacer el movimiento tras un periodo de tiempo. El otro tipo de movimientos sacádicos son los antisacádicos, en los que el sujeto debe mirar al lado opuesto a la localización del estímulo (Everling y Fischer, 1998; Hallet, 1978).

La ejecución correcta de los sacádicos reflejos requiere de una transformación sensorio-motora simple y directa. Los sacádicos voluntarios, en cambio, son respuestas cognitivamente más complejas que requieren de procesos de control de orden superior como la inhibición de comportamientos reflejos, la memoria espacial y el análisis de señales contextuales (McDowell y col., 2008).

### ***1.1.1 Características paramétricas de los movimientos oculares sacádicos***

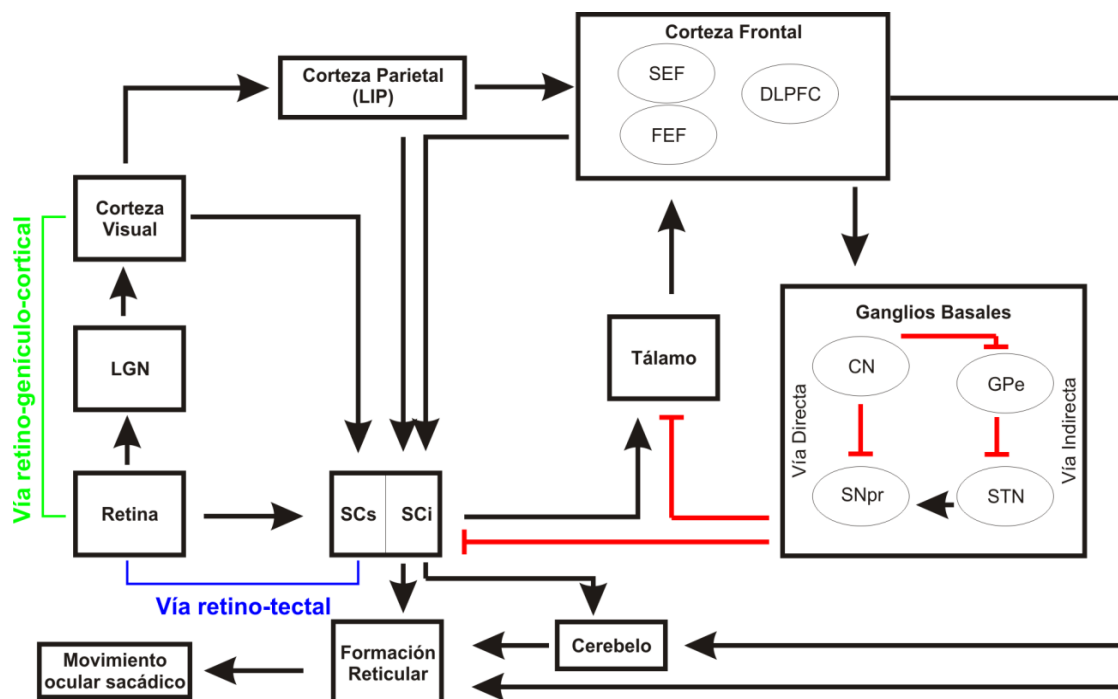
Los movimientos oculares sacádicos son movimientos conjugados que muestran tiempos de reacción cortos (70-200 ms), duración breve (20-120 ms) y pueden alcanzar velocidades de hasta 600 °/s en el caso de humanos (Leigh y Zee, 2006). En los movimientos sacádicos su tamaño, velocidad pico y duración, están relacionados entre sí y a esta relación se la conoce como secuencia principal ("main sequence" en inglés) (Zuber y col., 1965; Bahill y col., 1975). Se han usado distintas ecuaciones para describir estas relaciones y se han definido intervalos característicos de predicción para los sujetos normales (Becker, 1989). Por tanto, desviaciones en estos valores sugieren anomalías y suelen ser síntoma de alguna alteración neurológica (Leigh y Kennard, 2004).

# INTRODUCCIÓN

No obstante, aunque la duración, velocidad y amplitud de los movimientos oculares sacádicos muestran relaciones estables, éstas pueden modularse por factores fisiológicos y psicológicos como la dirección del movimiento (centrífugo frente a centrípeto, aducción frente a abducción), la estructura del campo visual, el nivel de vigilancia del sujeto o su edad.

## 1.1.2 Control de los movimientos oculares: circuito sacádico

Existen numerosos trabajos basados en estudios de lesión, imagen funcional, neurofisiología y anatomía que han aportado un gran conocimiento acerca de las áreas cerebrales implicadas en el control de la fijación visual y de los movimientos oculares sacádicos. Las principales estructuras implicadas en este control son diferentes regiones de la corteza cerebral, los ganglios basales, el tálamo, el tubérculo cuadrigémino superior (SC), la formación reticular del tronco cerebral y el cerebelo (Wurtz y Goldberg, 1989; Moschovakis y col., 1996; Scudder y col., 2002; Munoz y Fecteau, 2002; Pierrot-Desilligny y col., 2002; Sparks, 2002; Leigh y Zee, 2006). La figura 1 muestra un esquema del circuito neural implicado en la generación de los movimientos oculares sacádicos.



**Figura 1. Circuito neural para el control de los movimientos oculares sacádicos.** En el esquema se representan las distintas estructuras, corticales y subcorticales, implicadas en la generación y el control de los movimientos oculares sacádicos. En negro se indican las proyecciones excitadoras y en color rojo,

## INTRODUCCIÓN

---

las inhibitoras. LGN= núcleo geniculado lateral; LIP= área intraparietal lateral; SEF= campo ocular suplementario; FEF= campo ocular frontal; DLPFC= corteza prefrontal dorsolateral; CN= núcleo caudado, GPe= globo pálido externo; STN= núcleo subtalámico; SNpr= sustancia nigra pars reticulata; SCi= tubérculo cuadrigémino superior, capas intermedias; SCs= tubérculo cuadrigémino superior, capas superficiales. Adaptado de Munoz y Everling, 2004.

De forma resumida, la señal visual llega, por un lado, a la corteza visual a través de la vía retino-genículo-cortical, y por otro lado a las capas superficiales del SC a través de la vía retino-tectal. La información visual se procesa en diversas áreas visuales extraestriadas (Maunsell y Newsome, 1987) antes de alcanzar las estructuras motoras que llevarán a cabo el procesamiento de la acción. En la corteza parietal posterior de los primates se encuentra el área intraparietal lateral (LIP), que se corresponde con el campo ocular parietal en humanos, y que está implicada en el control de los movimientos sacádicos (Barash y col., 1991; Leigh y Zee, 2006) y en los procesos de atención (Wardak y col., 2002; Bilsey y Goldberg, 2003) siendo una estructura clave para la integración sensorio-motora (Andersen, 1997; Colby y Goldberg, 1999). Las neuronas en el LIP tienen campos receptivos retinotópicos, es decir, organizados de forma topográfica y muestran respuestas preferentes a estímulos en el hemicampo contralateral (Blatt y col., 1990). El LIP envía proyecciones a las capas intermedias del SC (Paré y Wurtz, 2001) y a áreas oculomotoras en la corteza frontal (Schall, 1997; Ferraina y col., 2002), como al campo ocular frontal (FEF), al campo ocular suplementario (SEF) y a la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). El FEF se localiza principalmente en la intersección entre el surco precentral y el surco frontal superior y está implicado en la preparación y generación de los movimientos sacádicos voluntarios (Rivaud y col., 1994; Pierrot-Deseilligny y col., 2002). El SEF está implicado en el programa motor que comprende un movimiento sacádico combinado con un movimiento corporal o una secuencia de varios movimientos sacádicos sucesivos guiados visualmente, así como en la toma de decisiones (Stuphorn y col., 2000; Coe y col., 2002). Esta área se localiza en la parte superior del surco paracentral en la cara medial del giro frontal superior. El DLPFC está implicado en la inhibición de los sacádicos reflejos, pero también en la memoria espacial a corto plazo y en procesos de decisión y se localiza en el giro central medial (Guitton y col., 1985; Pierrot-Deseilligny y col., 1991a, 2003). Todas estas regiones proyectan al SC (Selemon y Goldman-Rakic, 1988; Shook y col., 1990; Everling y Munoz, 2000) que es una estructura clave del

## INTRODUCCIÓN

---

circuito premotor donde convergen y se integran las señales corticales y subcorticales (Munoz y col., 2000; Munoz y Fecteau, 2002). El FEF, el SEF y el SC proyectan de forma directa sobre la formación reticular pontina paramediana (Shook y col., 1990; Segraves 1992). Las regiones oculomotoras de la corteza frontal también proyectan sobre el SC (Hikosaka y col., 2000) a través de una vía directa que comprende al núcleo caudado y cuyas neuronas proyectan de forma inhibitoria sobre la sustancia nigra pars reticulata en los ganglios basales. Esta vía se traduce en una desinhibición sobre el SC y los núcleos en el tálamo. El núcleo caudado también proyecta inhibitoriamente sobre el globo pálido externo, el cual también proyecta de forma inhibitoria sobre el núcleo subtalámico. El núcleo subtalámico proyecta de forma excitadora sobre la sustancia nigra pars reticulata. El resultado de esta segunda vía es una inhibición sobre el SC y los núcleos talámicos (Fig. 1).

Así pues, el SC es la estructura subcortical más importante en el control de los movimientos sacádicos. El SC presenta una estructura anatómica y funcional multilaminada. Las capas dorsales contienen, principalmente, neuronas que responden a la aparición de estímulos visuales en ciertas partes del espacio (Mays y Sparks, 1980) y parecen integrar la información que proviene de la realización de sacádicos para asegurar una constancia de las representaciones y de la percepción del entorno. Las capas más profundas del SC son motoras, y la estimulación, en lugares que corresponden a una localización visual concreta, produce normalmente un movimiento ocular que lleva la mirada hacia esa localización en el mundo exterior. Muchas de las neuronas aquí contenidas, las llamadas neuronas de brote de larga latencia, se activan mucho antes de la realización de sacádicos dirigidos a localizaciones particulares (Carpenter, 2000). Las capas llamadas motoras, están directamente relacionadas con las regiones del tronco cerebral que contienen a los grupos de neuronas que codifican las últimas etapas que comandan la musculatura extraocular (Leigh y Zee, 2006).

Los comandos para los componentes verticales y horizontales de los movimientos sacádicos se originan en diferentes regiones del tronco cerebral (Hepp y col., 1989; Scudder y col., 2002). Los comandos para los movimientos horizontales se producen en neuronas premotoras de la formación reticular del puente y del bulbo, mientras que los movimientos verticales se producen por neuronas premotoras situadas en el mesencéfalo (Büttner y col., 1977; King y Fuchs, 1979; Kokkoroyannis y col.,

## INTRODUCCIÓN

---

1996; Dalezios y col., 1998). Los músculos extraoculares que generan los movimientos oculares horizontales están inervados por motoneuronas en el núcleo del motor ocular externo, las cuales reciben sus comandos sacádicos de la formación reticular pontina. Los músculos extraoculares para los movimientos verticales están inervados por motoneuronas en el núcleo oculomotor y reciben los comandos sacádicos desde neuronas de brote (BNs) en el núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial. Las neuronas de brote, tanto las de la formación reticular pontina como las del núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial reciben entradas inhibitorias de las neuronas omnipausa (OPNs), las cuales se encuentran en el núcleo rafé del puente. Cuando las neuronas omnipausa dejan de descargar, las neuronas de brote generan un pulso sacádico, el cual pasa a las motoneuronas y causa una contracción fásica de los músculos extraoculares que rota los ojos rápidamente produciendo el movimiento sacádico (Leigh y Kennard, 2004). La señal tónica que mantiene el ojo en su posición tras el sacádico, se genera en neuronas tónicas y tónico-fásicas del núcleo prepositus hipoglossi (Cheron y Godaux, 1987; Escudero y col., 1992) para el componente horizontal y en el núcleo intersticial de Cajal para el componente vertical, a partir de las señales fásicas de las BNs, mediante un proceso similar a una integración matemática (Robinson, 1971).

### ***1.1.3 Microsacádicos***

La naturaleza y función de los microsacádicos han sido motivo de un extenso debate desde los primeros estudios que intentaron caracterizarlos en los años 50 y 60 del siglo pasado (Riggs y Ratliff, 1952; Ditchburn y Ginsborg, 1952; Yarbus, 1967). El término "microsacádico" se usó por primera vez en el trabajo de Zuber y colaboradores (1964). En 1965, Zuber y colaboradores intentaron demostrar que los microsacádicos formaban parte del continuo de todos los sacádicos, utilizando los análisis de la relación entre la velocidad y la amplitud de los movimientos. Las dificultades en la recopilación de los datos, las discrepancias entre los resultados de los distintos laboratorios y los desacuerdos sobre la interpretación de los mismos llevaron a una disminución en el interés sobre este tipo de movimientos. Sin embargo, el desarrollo de nuevas técnicas para el registro y la medición de los movimientos oculares (Judge y col., 1980) junto con las técnicas de registro unitario en monos incrementaron de nuevo el interés en estos micromovimientos. A pesar de que el estudio de los microsacádicos ha tenido un gran apogeo en los últimos años, sigue habiendo una gran controversia en torno a ellos,

## INTRODUCCIÓN

---

desde los que los consideran sin utilidad funcional (Kowler y Steinman, 1979, 1980) hasta los que les otorgan un papel clave en el mantenimiento de la visión durante la fijación (para una revisión extensa ver Martínez-Conde y col., 2009).

Diferenciar los microsacádicos de otros sacádicos es un asunto de definición y depende del laboratorio y de la especie utilizada en la investigación (revisado en Martínez-Conde y Macknik, 2008). Existen autores (Malinov y col., 2000; Steinman y col., 2003; Collewijn y Kowler, 2008) que, basándose en estudios tempranos, son muy restrictivos en cuanto al criterio de amplitud (Boyce, 1967; Ditchburn y Foley-Fisher, 1967) y solo consideran microsacádicos a los movimientos menores de 12 a 15 minutos de arco. Así Collewijn y Kowler (2008) escribieron: *"Está totalmente fuera de contexto, y distorsiona la naturaleza del debate, llamar (como hacen algunas publicaciones recientes) microsacádicos a sacádicos de 0,5, 1 o incluso 2 grados"*. En el otro extremo, Otero-Millán y colaboradores (2008) defienden que los microsacádicos no se pueden diferenciar de los sacádicos en términos de magnitud ni de ninguna otra característica física y que la separación de ambos tipos de movimientos es totalmente arbitraria.

### ***1.1.3.1 Papel funcional***

Uno de los descubrimientos más sorprendentes en los primeros estudios realizados en los años 50 (Riggs y Ratliff, 1952; Ditchburn y Ginsborg, 1952; Yarbus, 1967) fue que la ausencia de movimientos oculares produce la pérdida de visión. Posteriormente, usando técnicas de estabilización retinal, se eliminaron de forma artificial los movimientos oculares y como resultado se producía la pérdida de percepción visual. Estos resultados apuntan a que, durante la fijación, los movimientos oculares son esenciales en el mantenimiento de la visión evitando la adaptación de los receptores visuales (McCamy y col., 2012). En este sentido, estudios neurofisiológicos en primates han establecido una relación entre la ocurrencia de microsacádicos y la actividad de las neuronas en la corteza visual primaria (V1) demostrando que el desplazamiento de la imagen sobre la retina, producido por los microsacádicos durante la fijación, provoca un brote de actividad en las neuronas de V1, cuya naturaleza es visual y no motora (Martínez-Conde y col., 2000, 2002). Otros estudios han mostrado que los microsacádicos modulan la actividad neuronal en el núcleo geniculado lateral (Reppas y col., 2002; Martínez-Conde y col., 2002), en la corteza visual estriada (Leopold y Logothetis, 1998) y extraestriada (Bair y O'Keefe, 1998; Herrington y col.,

## INTRODUCCIÓN

---

2009). Martínez-Conde y colaboradores (2006) demostraron que un aumento en el número de microsacádicos durante la fijación sobre un punto central aumenta la visibilidad de las dianas en el campo periférico, y que una disminución en la tasa microsacádica conlleva una disminución de la visibilidad de dichas dianas.

Más recientemente, también se ha sugerido que los microsacádicos pueden corregir los desplazamientos en la posición de los ojos producidos por fluctuaciones de actividad en el SC (Otero-Millan y col., 2011) o por los parpadeos.

Los microsacádicos en humanos también generan una respuesta cortical medible mediante electroencefalografía (EEG). Gaarder y colaboradores en 1964 descubrieron que el desplazamiento de la imagen sobre la retina producido por los microsacádicos induce una fuerte respuesta visual en los electrodos occipitales. Esta respuesta está compuesta por una deflexión negativa seguida de otra positiva. Dimigen y colaboradores (2009) obtuvieron resultados similares y a esta respuesta la llamaron respuesta lambda microsacádica en clara referencia a su similitud con la respuesta lambda observada en los sacádicos de magnitud mayor.

Sin embargo, otros estudios apuntan a que el papel funcional que se otorga a los microsacádicos podría ser llevado a cabo por otras fuentes de variación en la posición ocular como podrían ser los movimientos oculares lentos (derivas) y los sacádicos de mayor amplitud (Steinman y col., 1967; Steinman y col., 1973; Ciuffreda y col., 1979; Snodderly, 1987; Epelboim y Kowler, 1993).

### ***1.1.3.2 Microsacádicos y cognición***

Numerosos trabajos han mostrado la existencia de una relación entre microsacádicos y atención (Hafed y Clark, 2002; Engbert y Kliegl, 2003; Hafed y col., 2011; Engbert, 2012; Pastukhov y col., 2013). Esta relación no es sorprendente debido al solapamiento entre las redes neuronales implicadas en el control de los movimientos oculares y la atención (Corbetta y col., 1998). Tanto la tasa, como la dirección microsacádica, están moduladas por la aparición de un estímulo, ya sea visual o auditivo. La tasa de microsacádicos cae al mínimo poco después de la aparición de un estímulo y posteriormente incrementa antes de volver a la tasa basal (Engbert y Kliegl, 2003; Rolfs y col., 2008). La caída en la tasa de microsacádicos parece apuntar a una respuesta rápida del sistema oculomotor a cambios repentinos en la información visual.



## INTRODUCCIÓN

---

Se sabe que su latencia y magnitud depende de factores sensoriales (Rolfs y col., 2008). El rebote en la tasa de microsacádicos es más sensible a factores cognitivos (Engbert, 2006) pudiendo, incluso en algunos casos, estar ausente (Valsecchi y col., 2007; Valsecchi y Turatto, 2009).

La demanda cognitiva de la tarea también parece modular la tasa de producción de microsacádicos (Barlow, 1952), aunque existen datos contradictorios sobre como modifica la tasa y magnitud de los microsacádicos. Así, algunos autores defienden que las tareas más demandantes, en comparación con las menos demandantes, suprimen más efectivamente la producción de microsacádicos (Pastukhov y Braun, 2010). Sin embargo, otros trabajos apuntan a que la tasa aumenta con la dificultad de la tarea (Benedetto y col., 2011). En otros se dice que no se ve afectada por la tarea (Chen y col., 2008). Un trabajo reciente ha demostrado, usando un paradigma de tarea aritmética mental con dos niveles de complejidad, que la tasa microsacádica disminuye con la dificultad de la tarea mientras que la magnitud de los movimientos aumenta (Siegenthaler y col., 2014).

Esta modulación de la producción de microsacádicos por la atención y otros procesos cognitivos puede relacionarse con el papel otorgado a los microsacádicos en el aumento de la percepción visual evitando el desvanecimiento de la imagen durante tareas cognitivas (Martinez-Conde y col., 2009). Dependiendo de los niveles de atención y demanda cognitiva implícitas de la tarea, la tasa de microsacádicos podría aumentar o disminuir resultando en un aumento o disminución de la información visual.

### ***1.1.3.3 Bases neurofisiológicas***

Zuber y colaboradores (1965) observaron que los sacádicos y los microsacádicos seguían la misma relación amplitud-velocidad y esto fue interpretado como un indicador de que ambos tipos de movimientos tenían bases neurofisiológicas comunes (Otero-Millan y col., 2008; Rolfs y col., 2008; Martinez-Conde y col., 2009; Haged y col., 2009). Otras características comunes a ambos tipos de movimientos son: i) generalmente son binoculares y conjugados (Lord, 1951; Ditchburn y Ginsborg, 1953; Krauskopf y col., 1960); ii) los cambios visuales inhiben de forma transitoria la producción de sacádicos (Reingold y Stampe, 2000) y de microsacádicos (Engbert y Kliegl, 2003; Rolfs y col., 2008); iii) durante ambos tipos de movimientos los umbrales

## INTRODUCCIÓN

---

de percepción visual resultan elevados (Zuber y Stark, 1966; Beeler, 1967; Herrington y col., 2009); iv) la producción de ambos tipos de movimientos está modulada por las demandas cognitivas y los niveles de atención (Hafed y Clark, 2002; Engbert y Kliegl, 2003; Betta y Turatto, 2006; Valsecchi y col., 2007; Valsecchi y Turatto, 2007; Otero-Millan y col., 2008; Valsecchi y Turatto, 2009); y, v) muestran intervalos intersacádicos similares (Otero-Millan y col., 2008).

Van Gisbergen y colaboradores (1981) demostraron la existencia de mecanismos oculomotores comunes a los microsacádicos y a los sacádicos de amplitud mayor (macrosacádicos), al observar que durante ambos tipos de movimientos las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo y las neuronas de brote de la formación reticular del puente están activas. En los últimos años se han acumulado evidencias que señalan al SC como estructura clave en la generación de ambos tipos de movimiento. Registros en el polo rostral del SC pusieron de manifiesto que algunas neuronas mostraban preferencia por determinados rangos de amplitud y localización de los movimientos microsacádicos y apuntaron a la existencia de una representación, en todo el SC, de las amplitudes y direcciones de todos los movimientos sacádicos desde los de mayor amplitud hasta los más pequeños (microsacádicos) (Hafed y col., 2009). En el mismo sentido, la actividad neural durante los microsacádicos se extiende a veces a sacádicos voluntarios de pequeña amplitud, siendo esto consistente con las evidencias de una continuidad en el comportamiento sacádico desde los microsacádicos hasta los macrosacádicos. Además, la inactivación del polo rostral del SC resulta en una disminución de la tasa de microsacádicos. Por el contrario, las neuronas en el polo más caudal del SC que están activas durante los sacádicos de mayor amplitud no lo están durante los microsacádicos. Por otro lado, la inactivación unilateral de la región oculomotora fastigial del cerebelo afecta a la métrica de los sacádicos guiados visualmente (Robinson y col., 1993; Goffart y col., 2004) y también a la de los microsacádicos (Guerrasio y col., 2010).

A pesar de las evidencias sobre la existencia de un generador común a ambos tipos de movimientos, el mecanismo preciso por el que tiene lugar la producción de los microsacádicos sigue sin estar claro. Otero-Millan y colaboradores (2011) propusieron un modelo para explicar la generación de microsacádicos y sacádicos de mayor amplitud que, a diferencia de otros modelos propuestos (Engbert y Mergenthaler, 2006;

## INTRODUCCIÓN

---

Rolfs y col., 2008; Hafed, 2011) no requerían de un umbral sacádico para explicar su producción. En este modelo el circuito responsable de la generación de ambos tipos de movimientos estaría formado por neuronas OPNs y neuronas de brote de larga latencia (LLBNs), de modo que estas poblaciones constituirían un circuito mutuamente inhibitorio y dirigido por el SC. Así, las neuronas en el SC mostrarían dos gradientes de conectividad. Un gradiente de mayor intensidad de proyección entre la parte rostral del SC y las OPNs; el otro gradiente sería más fuerte entre la parte caudal del SC y las LLBNs. De forma que, durante la fijación, la actividad en la parte rostral dirigiría la actividad de las OPNs que inhibirían a las LLBNs. Debido al ruido neural y/o a errores en la fijación, el centro de actividad en el SC puede fluctuar fuera de la localización que representa el centro de la mirada. Esta fluctuación podría disminuir la entrada a las OPNs mientras aumenta la entrada a las LLBNs. En algún momento el equilibrio de inhibición entre OPNs y LLBNs se rompería y las LLBNs inhibirían más fuertemente a las OPNs. Las LLBNs, en ese momento, comenzarían a dar brotes de actividad y dirigirían a las neuronas de brote (BNs) produciendo un microsacádico (Otero-Millan y col., 2011).

### ***1.1.4 Valor diagnóstico***

Los movimientos oculares se usan cada vez más como herramienta para elucidar procesos neurofisiológicos relativamente complejos como la atención, la memoria espacial, los procesos de motivación y los de decisión (Pierrot-Deseilligny y col., 2003). Los movimientos sacádicos son fácilmente accesibles para la observación clínica y para mediciones en el laboratorio. Sus propiedades dinámicas están bien delineadas y su sustrato neurobiológico bien definido. Algunos esquemas actuales de la neurobiología de los movimientos sacádicos implican una equivalencia de ciertas poblaciones neuronales con ciertos comportamientos (Leigh y Kennard, 2004). Daños en las poblaciones neuronales responsables de la generación y mantenimiento de los sacádicos da lugar a alteraciones en los parámetros de dichos movimientos. Así, enfermedades como la depresión, la esquizofrenia y el trastorno obsesivo compulsivo parecen deberse a cambios en la activación de las regiones frontales y subcorticales (Tekin y Cummings, 2002). En la misma línea, enfermos de Alzheimer, Parkinson, Huntington, síndrome de Tourette o Dislexia manifiestan alteraciones en la dinámica de los movimientos oculares sacádicos (Everling y Fischer, 1998). Por todo ello los movimientos oculares sacádicos podrían aportar una vía de diagnóstico de enfermedades y lesiones cerebrales.

### ***1.2 Estudio de la actividad cerebral. Electroencefalografía y ritmos cerebrales.***

El dogma central de la neurociencia moderna es que todo comportamiento es un reflejo de la función cerebral (Kandel, 1991). Durante los últimos 90 años la ciencia ha descubierto y desarrollado diversos métodos para estudiar el funcionamiento del cerebro. Estos métodos han incluido aproximaciones invasivas como el registro eléctrico unitario o múltiple de neuronas, el registro de potenciales de campo local o los registros intracraneales de potenciales relacionados a eventos. También se han utilizado aproximaciones no invasivas como la imagen por resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones, la magnetoencefalografía (MEG) y el EEG. El EEG es una técnica muy utilizada cuyas ventajas residen en ser un método no invasivo, de bajo coste y con una alta resolución temporal. Su principal inconveniente es su baja resolución espacial.

#### ***1.2.1 La electroencefalografía***

La técnica del EEG fue descubierta por el científico alemán Hans Berger en los años 20 del siglo pasado. En 1929, Berger reportó una serie de experimentos en los que demostró que se podía medir la actividad del cerebro humano mediante la utilización de electrodos sobre la superficie del cuero cabelludo (Berger, 1929).

El EEG es una técnica que consiste en el registro, por medio de electrodos de los potenciales eléctricos generados en el cerebro y la posterior evaluación de estos potenciales. El EEG registra la diferencia de potencial eléctrico entre dos electrodos. En el registro bipolar, los dos electrodos son electrodos de registro, es decir, electrodos activos. En el registro monopolar, uno de los electrodos es el llamado electrodo de referencia y está situado a potencial cero; el otro electrodo es el electrodo activo y se denomina electrodo de registro. El electrodo de referencia suele colocarse en el lóbulo de la oreja, en el mastoides o en el mentón. Los electrodos suelen posicionarse en localizaciones precisas sobre el cuero cabelludo, siendo el sistema internacional 10-20 uno de los sistemas de posicionamiento más utilizados. Los electrodos se nombran mediante letras, que indican la posición del electrodo sobre la cabeza (Fp= prefrontal o frontopolar, F= frontal, C= central, P= parietal, T= temporal, O= Occipital) y un número que indica el hemisferio cerebral sobre el que se sitúa el electrodo (número impar en el

## INTRODUCCIÓN

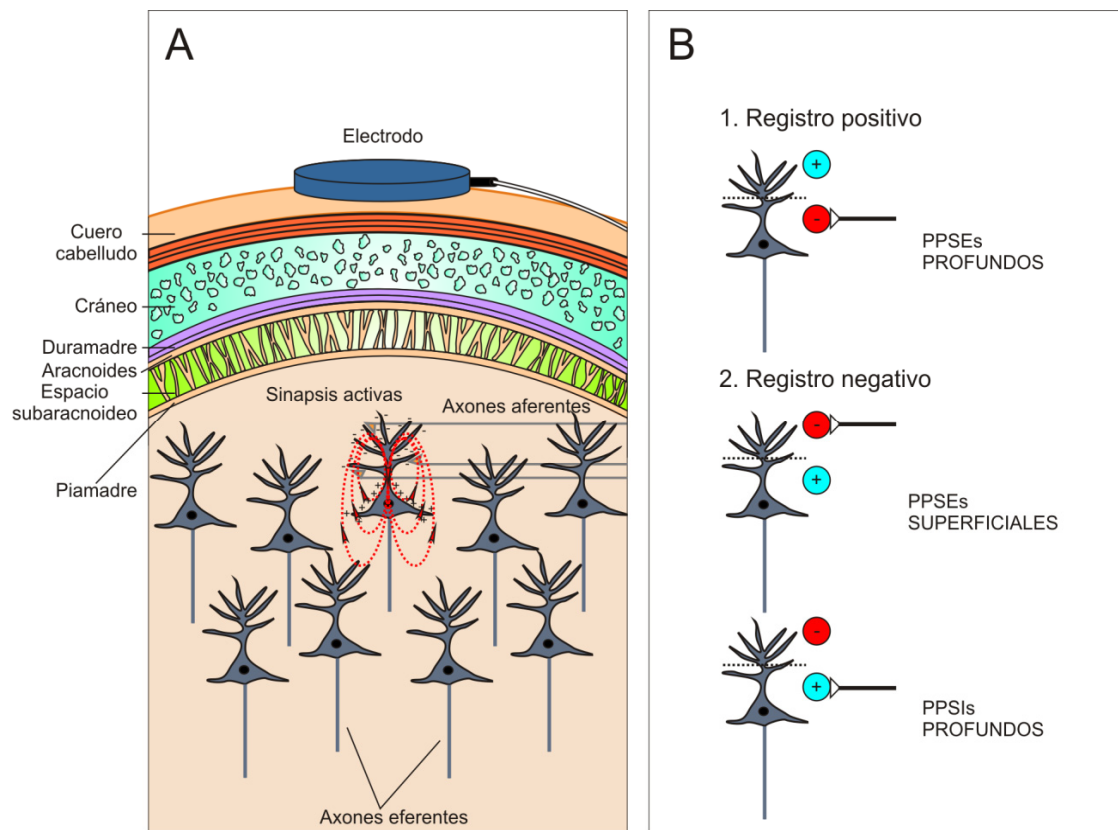
---

hemisferio izquierdo y número par en el hemisferio derecho). Si el electrodo se sitúa sobre la línea media en lugar de un número se utiliza la letra "z" (*“zero”*).

Los electrodos emplazados sobre la superficie del cuero cabelludo captan potenciales eléctricos procedentes principalmente del tejido subyacente, es decir, de la corteza cerebral. Aunque la corteza cerebral se encuentra constituida por varias capas celulares en las que se encuentran tanto neuronas excitadoras como inhibitoras, la mayoría reciben entradas excitadoras desde el tálamo por lo que esta estructura tiende a sincronizar grupos de neuronas corticales. Además de la entrada talámica, las otras entradas principales son las proyecciones cortico-corticales. La inhibición cortical la llevan a cabo distintos tipos de interneuronas inhibitoras, mientras que existen dos tipos principales de neuronas excitadoras: las células piramidales y las estrelladas. Las células estrelladas presentan dendritas cortas, permitiendo a estas neuronas un procesamiento rápido de la señal entrante y con una alta resolución temporal. Las neuronas piramidales, en cambio, presentan una dendrita apical que se orienta de forma perpendicular a la superficie cortical y juega un papel clave en la generación de los potenciales registrados por los electrodos en la superficie del cuero cabelludo. El EEG es, principalmente, el resultado de la actividad eléctrica de cientos o miles de neuronas piramidales que se comportan como pequeños dipolos eléctricos (Fig. 2A). Estos dipolos eléctricos se inducen por corrientes locales asociadas a potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores. La duración de los potenciales postsinápticos (~20-30 ms hasta centenas de ms) es mayor que la duración de los potenciales de acción (1ms), de igual manera el espacio ocupado por las sinapsis, donde se generan los potenciales postsinápticos, es mucho mayor que el espacio ocupado por el cono axónico donde se generan los potenciales de acción. Por tanto, los potenciales postsinápticos son los principales candidatos para explicar las señales registradas convencionalmente en el EEG en el rango de hasta 100 Hz (Kropotov, 2009). Dado que los potenciales postsinápticos son de baja amplitud, el registro de las señales electroencefalográficas requiere de la actividad sincrónica de cientos de neuronas piramidales orientadas de forma apropiada con respecto a la corteza cerebral. Este conjunto de neuronas que actúa de manera sincrónica se denomina generador cortical. De forma resumida, en la corteza cerebral se distinguen 3 tipos de generadores principales (Fig. 2B): cuando se registran potenciales positivos en la superficie cortical se traduce, de forma general, como una despolarización en las capas más profundas de la corteza; si se registran potenciales

# INTRODUCCIÓN

negativos estos pueden ser el resultado de una despolarización superficial o, bien, de una hiperpolarización profunda.



**Figura 2. Origen cortical de la actividad EEG y generación de dipolos.** Esquema de la medida de la actividad eléctrica utilizando un electrodo en la superficie del cuero cabelludo. El electrodo registra la actividad de un gran número de células piramidales que generan pequeños campos eléctricos o dipolos (A) (Adaptado de Bear y col., 2001). La generación y orientación de los dipolos corticales tiene su origen en los potenciales postsinápticos excitadores (PPSEs) o inhibidores (PPSIs) dependiendo de si alcanzan las capas más superficiales o las más profundas de la corteza (B).

Uno de los procedimientos para medir los estados de los flujos de información en el cerebro son los potenciales relacionados a eventos. Originalmente los potenciales relacionados a eventos se llamaron potenciales provocados, o potenciales evocados, es decir potenciales eléctricos provocados por un estímulo sensorial. En 1969, Vaughan propuso el término "potencial relacionado a evento" (ERP, del inglés *Event Related Potential*) para designar cualquier clase de potencial con una relación temporal constante respecto a un evento de referencia definible. A diferencia del EEG espontáneo (o de fondo), la condición necesaria para producir potenciales relacionados a eventos es que la actividad cerebral esté relacionada en el tiempo a un determinado evento, ya sea

# INTRODUCCIÓN

---

un estímulo o un movimiento. Las tareas usadas para producir estos potenciales son muy variadas incluyendo funciones sensoriales, motoras y cognitivas. Durante los potenciales relacionados a eventos tienen lugar modelos temporales de activación e inhibición de un grupo de neuronas en determinadas áreas cerebrales. La suma de los potenciales postsinápticos que tienen lugar de manera sincrónica, y que están relacionados con el evento, puede registrarse en forma de componentes del potencial mediante los electrodos situados en la superficie del cuero cabelludo. Los componentes de los potenciales relacionados a eventos son deflexiones del potencial (picos y valles) que se encuentran localizados espacialmente y confinados temporalmente (Kropotov, 2009).

Los potenciales relacionados a eventos tienen una amplitud muy pequeña (décimas a decenas de microvoltios) mientras que el EEG de fondo tiene una amplitud de centenas de microvoltios, de modo que estos potenciales quedan enmascarados por la señal de fondo. Los potenciales relacionados a eventos se extraen del EEG de fondo utilizando técnicas de promediado. En estas técnicas, el EEG espontáneo se divide en ventanas temporales en torno al evento que se quiere estudiar. A continuación, se suman las señales de todas las ventanas y la señal resultante se divide por el número de ventanas. Se trata de obtener una ratio óptima de la señal, es decir la actividad relacionada al evento, respecto del ruido o señal de fondo. La actividad no relacionada al evento varía de forma aleatoria en cada ventana de forma que esta actividad se anulará en la señal resultante tras el promedio. En cambio, la actividad relacionada temporalmente con el evento se pondrá de manifiesto. La ratio señal/ruido incrementa con el número de ventanas temporales.

## ***1.2.2 Ritmos cerebrales***

Berger (1929) ya observó que la actividad del cerebro humano mostraba cierta actividad rítmica o periódica. Las oscilaciones cerebrales reflejan fluctuaciones rítmicas de potenciales de campo local entre los estados excitadores e inhibidores de poblaciones neurales. La señal del EEG contiene diferentes oscilaciones cerebrales que pueden analizarse aplicando técnicas de análisis espectral. Estas oscilaciones se caracterizan por 3 parámetros: frecuencia, amplitud y fase (Fig. 3).

# INTRODUCCIÓN

---

## *Frecuencia*

La frecuencia se define como el número de oscilaciones que ocurren en una unidad de tiempo. Se postula que las redes cerebrales oscilan en distintas frecuencias, de modo que las redes más pequeñas oscilan a frecuencias altas ( $>40$  Hz) y las de mayor tamaño a frecuencias bajas ( $<20$  Hz) (Buzsáki y Draguhn, 2004). Así, las oscilaciones lentas pueden representar redes cerebrales de una jerarquía superior que abarca múltiples redes de nivel más bajo y, por tanto, podrían modular de forma top-down las oscilaciones más rápidas (Lakatos y col., 2005, 2008). El que una red sea grande o pequeña hace referencia al número de conexiones implicadas en la red.

Según su frecuencia, los ritmos cerebrales se dividen convencionalmente en: delta (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (14-30 Hz) y gamma (30-80 Hz).

## *Amplitud*

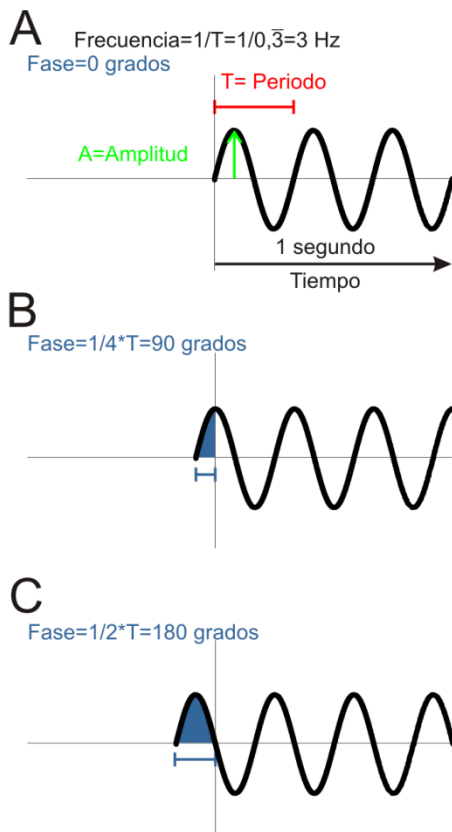
La amplitud viene determinada por la sincronía y el número de neuronas activas, y da una estima de cuántos potenciales postsinápticos llegan a un grupo neuronal en un determinado momento (Varela y col., 2001). Pfurtscheller y Aranibar (1977) definieron la desincronización relacionada a un evento (ERD) como la disminución de la amplitud o el bloqueo de ciertos componentes rítmicos del EEG en ciertas bandas de frecuencia con respecto a la presencia de dicho evento. Igualmente, definieron la sincronización relacionada a un evento (ERS) como el aumento de amplitud de ciertos componentes rítmicos del EEG en relación al evento de interés.

## *Fase*

La fase es una medida del desplazamiento de la oscilación en el tiempo. Es el ángulo del ciclo oscilatorio y varía con el tiempo. Se mide en grados (de 0 a 360) o en radianes. La fase se repite con cada ciclo de una oscilación. La fase da una idea de los estados de excitación e inhibición de las señales cerebrales.



# INTRODUCCIÓN



**Figura 3. Características de las oscilaciones cerebrales.** Representación esquemática de una oscilación cerebral de 3 Hz de frecuencia donde se indica la amplitud, el periodo y la fase de la oscilación. En A-C se indica la fase de la oscilación como un desplazamiento de la onda en el tiempo.

## 1.2.2.1 Actividad Delta

Son oscilaciones de 1 a 4 Hz. Según Steriade (1999) estas oscilaciones están generadas por redes corticales y tálamo-corticales. Tradicionalmente el ritmo delta se ha asociado a estados de sueño profundo y anestesia. Delta también es importante para la integración cortical a gran escala (Bruns y Eckhorn, 2004) y para procesos atencionales (Fries y col., 2008) y de toma de decisiones (Nácher y col., 2013).

## 1.2.2.2 Actividad Theta

Las oscilaciones theta abarcan frecuencias entre 4 y 8 Hz. En humanos se han encontrado tanto en el hipocampo como en la corteza cerebral (Kahana y col., 2001). El origen de estas oscilaciones se ha estudiado ampliamente y existen distintas redes de células marcapasos a esta frecuencia (Steriade, 1999) que incluyen el área septal medial, el hipotálamo, el hipocampo, la formación reticular y varias zonas del tronco cerebral. Otros estudios sugieren que podrían ser generadas de forma similar al ritmo alfa, es decir, a través del tálamo y del circuito tálamo-cortical (Talk y col., 1999; Hughes y col., 2004). Aumentos en theta se han relacionado con la memoria de trabajo (Klimesch y col., 1996; Bastiaansen y Hagoort, 2003; Sauseng y col., 2010), la carga de memoria

## INTRODUCCIÓN

---

(Jensen y Tesche, 2002) y la demanda y dificultad de las tareas (Gevins y col., 1997; Raghavachari y col., 2001). También se ha descrito un incremento de la respuesta theta asociada a la detección del estímulo diana (Mazaheri y Picton, 2005) y a la atención (Missionier y col., 2006, Deiber y col., 2007). Esta actividad es muy prominente en la línea media frontal, incluyendo la corteza cingulada anterior (ACC) (Onton y col., 2005; Wang y col., 2005; Tsujimoto y col., 2006; Womelsdorf y col., 2010) y se ha relacionado con la monitorización del comportamiento (Luu y col., 2004).

### ***1.2.2.3 Actividad Alfa***

Las oscilaciones en la banda alfa abarcan frecuencias entre los 8 y los 13 Hz. Pueden tener su origen en circuitos corticales y tálamo-corticales. Las neuronas corticales son capaces de oscilar en este rango de frecuencia de forma aislada, pero se ha demostrado que los circuitos que implican al núcleo geniculado lateral, al pulvinar y al núcleo reticular, además de la corteza visual primaria, tienen un papel clave en la generación y mantenimiento de las oscilaciones alfa en múltiples regiones corticales visuales (Steriade, 1990; Hughes y col., 2004). Desde que Berger (1929) las descubriera, estas oscilaciones se han estudiado extensamente. Se conocen dos tipos de oscilaciones en el rango alfa: la actividad alfa posterior, registrada en áreas occipitales y parieto-occipitales, y el denominado ritmo mu, o ritmo sensorio-motor, registrado sobre la corteza sensorio-motora. La actividad en la banda alfa responde a la presencia de estímulos o a las demandas de la tarea en curso, tanto con aumentos como con disminuciones de amplitud/potencia espectral.

Las disminuciones de potencia espectral en la banda alfa se han relacionado con tareas de mayor complejidad y mayor demanda de esfuerzo y atención (Pfurtscheller y Lopes da Silva, 1999). En contraste, para esta misma banda, los aumentos de potencia espectral se han caracterizado como una manifestación de procesos corticales inhibidores (Klimesch y col., 2007; Jensen y Mazaheri, 2010). Existen, sin embargo, estudios en los que los aumentos de potencia espectral en alfa se han relacionado con aumentos en la carga de memoria durante los periodos de retención (Jensen y col., 2002; Sauseng y col., 2005; Tuladhar y col., 2007; Scheeringa y col., 2009). Existen varios estudios (Klimesch y col. 2007; Jensen y Mazaheri, 2010) que apuntan a que la amplitud de la banda alfa en la corteza parieto-occipital refleja el estado de excitación/inhibición de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento visual

## INTRODUCCIÓN

---

aumentando o disminuyendo, respectivamente, la probabilidad de percepción del estímulo.

Numerosos estudios han demostrado que la preparación, la ejecución y también la imaginación de movimientos produce una disminución de potencia espectral en áreas sensorimotoras y corteza motora primaria con máximos en la banda alfa ( $\mu$ ) en torno a los 10 Hz y en la banda beta en torno a los 20 Hz (Jasper y Penfield, 1949; Chatrian y col., 1959; Pfurtscheller y Aranibar, 1977; Neuper y Pfurtscheller, 1999; Zarka y col., 2014; Cebolla y col., 2015; Cevallos y col., 2015) y que esta disminución se puede interpretar como una activación de determinadas áreas corticales para procesar la información (Lopes da Silva y Pfurtscheller, 1999; Pfurtscheller y Lopes da Silva, 1999). Por otro lado, en un estudio temprano (Koshino y Niedermeyer, 1975) emergió una interesante observación sobre el comportamiento antagonista de los ritmos cerebrales en las cortezas visual y motora. En este estudio se observó un bloqueo (disminución) del ritmo alfa occipital durante la estimulación visual y un aumento del ritmo  $\mu$  en la corteza motora. De forma análoga, durante la realización de un acto motor, se ha observado una disminución de potencia sobre el área correspondiente del homúnculo mientras se producía un aumento de potencia en las áreas circundantes y en otras áreas no relevantes para la tarea (Pfurtscheller y Neuper, 1994). Este patrón antagonista de aumentos y disminuciones de potencia espectral se interpreta como un mecanismo tálamo-cortical para facilitar el procesamiento de la información mediante una activación (disminución de potencia espectral) focalizada en una zona de la corteza mientras que al mismo tiempo tiene lugar una desactivación o inhibición (aumento de potencia espectral) de otras zonas corticales permitiendo, de esta manera, optimizar las demandas energéticas en áreas corticales relacionadas con la tarea en curso (Pfurtscheller, 2006).

### ***1.2.2.4 Actividad Beta***

Las oscilaciones en la banda beta (entre 14 y 30 Hz) se han localizado principalmente en la corteza sensorio-motora. La banda beta es, entre otras cosas, un buen indicador de la preparación motora. Las disminuciones de potencia en la banda beta se han relacionado con el estado funcional de la corteza motora y somatosensorial (Pfurtscheller y Klimesch, 1992; Hari y col., 1997; Gómez y col., 2006). En este sentido, las disminuciones de potencia en esta banda se ponen de manifiesto durante la

## INTRODUCCIÓN

---

preparación, ejecución e incluso la imaginación de movimientos (Jasper y Penfield, 1949; Chatrian y col., 1959; Pfurtscheller y Aranibar, 1977; Neuper y Pfurtscheller, 1999). Tras el movimiento se ha observado un aumento de potencia espectral post-movimiento (Pfurtscheller y col., 1996). Las oscilaciones en la banda beta también se han relacionado con el control top-down (Siegel y col., 2012) y con una intensa atención visuomotora (Classen y col., 1998; Roelfsema y col., 1997). También se ha propuesto que las oscilaciones beta reflejan un proceso activo que promueve los estados motores y cognitivos ya existentes (Engel y Fries, 2010).

### ***1.2.2.5 Actividad Gamma***

Hay un gran consenso acerca del origen cortical de las oscilaciones en el rango gamma (30-80Hz) (Steriade, 1999). Las oscilaciones en gamma se han asociado con la atención visual (Gray y col., 1990; Engel y Singer, 2001). También se han relacionado con la codificación, retención y recuperación de la información, independientemente del tipo de modalidad sensorial (Tallon-Baudry y Bertrand, 1999; Herrmann y col., 2004; Kahana 2006). Tallon-Baudry y Bertrand (1999) propusieron que la actividad inducida en la banda gamma reflejaba la activación de la representación cortical de un objeto, de forma que los distintos rasgos de un estímulo eran procesados corticalmente en áreas cerebrales extendidas y funcionalmente especializadas y posteriormente integrados a través de la sincronización en la oscilación gamma (Singer y Grey, 1995; Varela y col., 2001).

El estudio de Yuval-Greenberg y colaboradores (2008) cuestionó el origen cortical de la actividad inducida en la banda gamma registrada mediante la técnica del EEG. Estos autores demostraron que la contracción de la musculatura extraocular durante los movimientos oculares microsacádicos podían causar artefactos de alta frecuencia en el EEG. Establecieron una correlación entre la ocurrencia de microsacádicos y la actividad gamma inducida y concluyeron que el origen de esta oscilación no era cortical sino un artefacto muscular. Un posterior estudio llevado a cabo por Bosman y colaboradores (2009) puso de manifiesto una relación entre la oscilación en la banda gamma y los movimientos oculares microsacádicos en la corteza visual. En este estudio, realizado en monos, se demostró que la ocurrencia de microsacádicos tenía lugar de forma rítmica a una frecuencia de aproximadamente 3,3 Hz. La actividad neural en curso predecía en parte esta ocurrencia rítmica de

## INTRODUCCIÓN

---

microsacádicos. En las áreas V1 y V4 se observó que la estimulación visual resultó en un aumento de la actividad sincronizada en la banda gamma y los microsacádicos fueron seguidos por un decremento temprano y un incremento tardío de la sincronización en esta banda. Esta modulación previa al microsacádico no se atribuyó a la ocurrencia de microsacádicos puesto que durante ese periodo no tuvieron lugar este tipo de movimientos.

Por tanto, la investigación en esta banda de frecuencia utilizando la técnica del EEG debe realizarse de forma muy cuidadosa y determinar si la actividad observada en la banda gamma es resultado de la dinámica microsacádica o de una genuina respuesta cortical libre de contaminación muscular.

### ***1.3 Dinámica cortical relacionada con los movimientos oculares sacádicos***

Se han realizado numerosas aproximaciones para explorar la actividad neural asociada a la preparación y ejecución de los movimientos oculares sacádicos, incluyendo registros de actividad unitaria, estudios de imagen de resonancia magnética funcional y estudios de lesión. Las tareas Prosacádicas, en la que el sujeto debe mirar hacia el lugar en el que aparece la diana visual, y la Antisacádica, en la que el sujeto debe mirar hacia el lado opuesto en el que aparece la diana visual (Hallett, 1978) son tareas muy utilizadas en el estudio de los movimientos oculares sacádicos que permiten investigar los procesos neurales relacionados con la preparación, supresión, transformación sensorio-motora y generación de dichos movimientos. Cuando se usan paradigmas complejos que incorporan los tres tipos de tareas (Prosacádica, Antisacádica y de No Movimiento) en la misma prueba, se evitan los procesos de automatización y se facilita la comparación de la dinámica cortical entre tareas.

#### ***1.3.1 Periodo Preparatorio***

El periodo preparatorio en paradigmas con múltiples tareas debe comprender un periodo instructivo que contiene el inicio de la tarea, la clave de la tarea a realizar, que puede, o no, contener además un estímulo que avise de la inmediatez de la tarea a realizar y un estímulo imperativo. En ocasiones, la clave de inicio y el tipo de tarea pueden ser coincidentes.

# INTRODUCCIÓN

---

En las tareas sacádicas, los sujetos deben fijar la mirada sobre un punto que aparece en un monitor y que constituye el estímulo de aviso. La desaparición de este estímulo se sigue de la aparición de una diana que actúa como estímulo imperativo y tras la cual el sujeto debe ejecutar la tarea lo más rápidamente posible. El periodo preparatorio es el periodo de tiempo comprendido entre el estímulo de aviso y el imperativo.

## ***1.3.1.1 Periodo Instructivo***

Dentro del Periodo Preparatorio, se denomina Periodo Instructivo al periodo de tiempo en el que se indica el inicio y tipo de tarea a realizar.

El SC y el FEF contienen poblaciones de neuronas de fijación y de neuronas sacádicas. Durante la fijación visual, las neuronas de fijación están tónicamente activas y dejan de descargar durante la ejecución del movimiento sacádico. Las neuronas sacádicas están silentes durante la fijación y descargan brotes de alta frecuencia durante los sacádicos dirigidos contralateralmente. Los registros unitarios en el SC y en el FEF han mostrado que durante los periodos preparatorios se produce un incremento de actividad en las neuronas relacionadas con la fijación y un decremento en las relacionadas con el movimiento sacádico durante la tarea Antisacádica en comparación con la Prosacádica. Este modelo de actividad explica los tiempos de reacción más largos asociados a los ensayos antisacádicos (Everling y col., 1999; Munoz y Everling, 2004).

Igualmente, estudios de imagen por resonancia magnética funcional han demostrado que, durante los periodos preparatorios, la tarea Antisacádica se asocia con una mayor actividad en el FEF, SEF, DLPFC, ACC, área motora suplementaria (SMA) y sulco intraparietal que en la tarea Prosacádica (Connolly y col., 2002; Curtis y D'Esposito, 2003; DeSouza y col., 2003; Ford y col., 2005; Brown y col., 2007). También se ha observado que lesiones o condiciones patológicas que afectan al DLPFC y a la ACC inducen un aumento en el número de errores en la tarea Antisacádica (Pierrot-Deseilligny y col., 1991b).

La baja resolución temporal de la resonancia magnética funcional impone limitaciones a la hora de establecer relaciones directas entre los resultados obtenidos mediante este tipo de registros con los obtenidos de registros intracraneales en primates. Medidas derivadas de la electroencefalografía, como el ERP y el análisis de la dinámica

## INTRODUCCIÓN

---

espectral, constituyen buenas herramientas para elucidar los procesos que subyacen al procesamiento sensorio-motor con más resolución temporal. Mediante este tipo de estudios se conoce que, durante los periodos preparatorios, cuando prosacádicos y antisacádicos se preceden de una clave que indica el tipo de tarea, se desarrolla un potencial negativo lento en la corteza fronto-central. Este potencial se conoce como variación contingente negativa (CNV) (Walter y col., 1964) y su amplitud es mayor en tareas Antisacádicas que en Prosacádicas (Everling y col., 1998a; Klein y col., 2000a, b), coincidiendo con los resultados de los estudios de imagen por resonancia magnética funcional (Brown y col., 2007). Existen numerosos trabajos que relacionan la fase tardía de la CNV con la preparación atencional y motora (Loveless y Sanford, 1974; Brunia, 1999; Gómez y col., 2003; Gómez y col., 2004) y con la activación de redes fronto-parietales relacionadas con la atención (Gómez y col., 2007) que incluyen áreas como el SMA, la ACC (Cui y col., 2000; Zappoli y col., 2000; Gómez y col., 2001), la corteza fronto-central, la corteza motora primaria, la corteza occipital y las áreas parietales y temporales (Gómez y col., 2003). Klein y colaboradores (2000b) propusieron que la CNV refleja la cantidad de preparación, es decir, la capacidad de ajustar los sistemas sensoriales y motores para realizar una respuesta óptima, de modo que su amplitud variaría en función de la tarea. Diversos estudios han puesto de manifiesto un incremento de la CNV con la dificultad de la tarea y el esfuerzo invertido en la ejecución de la misma (McCallum y col., 1988; Cui y col., 2000). En este sentido, estudios recientes han sugerido que la corteza prefrontal y la ACC están implicadas en el control ejecutivo (Duncan, 2001; Miller y Cohen, 2001). Brown y Braver (2005) propusieron que la ACC se activa cuando se requiere un mayor control cognitivo debido a un incremento en la demanda de la tarea. En la misma dirección, Johnston y colaboradores (2007) propusieron que la actividad de la ACC aumenta selectivamente para aumentar el control cognitivo en respuesta a incrementos en la dificultad de la tarea. Además, la ACC participa en el control top-down de regiones oculomotoras, incluyendo el FEF (Johnston y col., 2007), el SEF (Huerta y Kaas, 1990), y la corteza prefrontal (Bates y Goldman-Rakic, 1993). También existen evidencias de proyecciones desde la ACC al SC (Leichnetz y col., 1981; Field y col., 2008). Así pues, la ACC podría ser la estructura responsable de modular la actividad de las neuronas sacádicas y de fijación en el FEF y el SC durante el Periodo Preparatorio, dependiendo de los requerimientos cognitivos implícitos en la tarea en curso. Phillips y colaboradores

## INTRODUCCIÓN

---

(2011) han demostrado que la microestimulación de la ACC facilita el rendimiento en la tarea Antisacádica. En concordancia, Agam y colaboradores (2010) observaron que una baja activación de la parte dorsal de la ACC se relacionaba con un mayor número de errores en los ensayos antisacádicos.

### ***1.3.1.2 Periodos Gap***

Está bien documentado que la existencia de un intervalo de tiempo entre la desaparición de un punto de fijación central y la aparición de una diana periférica (periodo Gap) produce una disminución de los tiempos de reacción (Saslow 1967; Fischer y Breitmeyer, 1987; Fischer y col., 1993). Esta disminución, conocida como “efecto Gap”, es independiente del tipo de respuesta motora y se ha demostrado tanto para movimientos oculares sacádicos como para respuestas manuales (Fischer y col., 1993; Gómez y col., 1994, 1995, 1998). Se barajan dos hipótesis para explicar este efecto: una sugiere que el propio Gap actuaría como una señal adicional de aviso poniendo en marcha procesos motores preparatorios (Reuter-Lorenz y col., 1991; Kingstone y Klein, 1993) de la misma forma que la aparición o el cambio de color de cualquier estímulo actúa de aviso y reduce los tiempos de respuesta, aunque la reducción observada en el efecto Gap es mayor (Ross y Ross, 1980, 1981); la segunda hipótesis apunta a un proceso de liberación de la atención al desaparecer el punto de fijación central, antes de la aparición de la diana periférica y que implicarían mecanismos de control cortical (Fischer y Breitmeyer, 1987; Fischer y col., 1993; Klein y col., 1995). Evidencias crecientes apuntan también a la preparación motora como un factor adicional en el efecto Gap (Klein y col., 1995). Registros unitarios en monos han mostrado que durante un periodo Gap tiene lugar una caída en la tasa de descarga de las neuronas de fijación y un aumento lento en la actividad de un subgrupo de neuronas sacádicas en el SC y en el FEF. Esta bajada de actividad en las neuronas de fijación y el aumento en las sacádicas podrían explicar el “efecto Gap” (Munoz y Everling, 2004). Estudios de ERP en humanos han mostrado que la desaparición del punto de fijación central provoca un potencial negativo con amplitud máxima en los electrodos frontales y centrales en el momento de aparición del estímulo visual (Gómez y col., 1996; Everling y col., 1998a). Este potencial se ha denominado “negatividad del Gap” y se ha interpretado como un potencial de preparación motora (Gómez y col., 1996). Everling y colaboradores (1998a) demostraron que este potencial negativo tuvo una mayor amplitud en los movimientos antisacádicos correctos que en los erróneos. La



## INTRODUCCIÓN

---

localización de la actividad en regiones fronto-centrales en varios estudios de ERP durante comportamientos motores tanto sacádicos como manuales (Reuter-Lorenz y col., 1991; Kingstone y Klein, 1993; Gómez y col., 1995; Everling y col., 1996, 1997; Spantekow y col., 1999; Delinte y col., 2002) sugiere que el acortamiento de los tiempos de respuesta en los paradigmas Gap probablemente se deba a la preparación motora. En este sentido, existen extensas conexiones entre regiones oculomotoras de la corteza frontal y central y del SC (May, 2006). El aumento de actividad en regiones fronto-centrales como el SMA y la ACC podría explicar el aumento de actividad en el SC durante el periodo Gap (Paré y Munoz, 1996; Dorris y col., 1997; Sparks y col., 2000) y la reducción de los tiempos de respuesta.

### ***1.3.2 Transformación sensorio-motora***

La interacción con el entorno hace necesario, frecuentemente, la transformación de un estímulo sensorial en un acto motor. Esta transformación requiere la activación de redes neurales en las cortezas parietal posterior y premotora. Existen evidencias que apuntan a que ambas regiones integran la información sensorio-motora durante el comportamiento guiado visualmente. Específicamente, el LIP ha sido implicado en el control de los movimientos sacádicos (Barash y col., 1991; Leigh y Zee, 2006) y en los procesos de atención (Wardak y col., 2002; Bilsey y Goldberg, 2003) e integración sensorio-motora (Andersen y Buneo, 2002). En la tarea Prosacádica esta transformación es directa pues la diana visual y la diana motora tienen la misma localización. La tarea Antisacádica permite evaluar la capacidad de inhibir sacádicos reflejos y de generar sacádicos voluntarios (Hallet, 1978). Esta tarea requiere suprimir la respuesta automática de mirar a la localización del estímulo visual y entonces invertir la localización del estímulo para generar un sacádico hacia el lado opuesto (vector inversión) (Munoz y Everling, 2004). Las neuronas del LIP tienen campos receptivos organizados retinotópicamente y responden preferentemente a estímulos en el hemicampo contralateral (Blatt y col., 1990). Gottlieb y Goldberg (1999), usando tareas Prosacádicas y Antisacádicas, demostraron que la mayoría de las neuronas del LIP del mono codificaban mejor el lugar del estímulo visual que la dirección del sacádico.

Muchos estudios centrados en la función sensorio-motora de la corteza parietal posterior han utilizado tareas Prosacádicas y Antisacádicas guiadas por la memoria. En este tipo de pruebas, los sujetos tienen que recordar la localización de un estímulo visual

## INTRODUCCIÓN

---

periférico que aparece brevemente y, tras varios segundos (periodo de retraso), deben realizar un sacádico hacia la localización recordada (Prosacádico) o hacia la dirección opuesta (Antisacádico). La ventaja de este tipo de pruebas es que permite separar temporalmente los procesos sensoriales de los motores (Brown y col., 2004; Curtis y col., 2004; Medendorp y col., 2005). Zhang y Barash (2000, 2004) usando antisacádicos memorizados demostraron que, durante el periodo de retraso, una población de neuronas del LIP del mono pasaban de tener una respuesta preferente a la localización del estímulo visual a una respuesta preferente a la dirección del sacádico. Este cambio de respuesta de visual a motora ocurrió en un periodo de tiempo corto (50 ms) y podría representar el remapeo de la respuesta visual. Algunos estudios han demostrado la existencia de este “vector de inversión” en humanos (Everling y col., 1998a; Medendorp y col., 2005; Moon y col., 2007). Everling y colaboradores (1998a) observaron que la ejecución de los movimientos antisacádicos se precedía de un potencial negativo que cambiaba del hemisferio parietal contralateral al estímulo visual al hemisferio homolateral. Medendorp y colaboradores (2005) en un estudio con fMRI, demostraron que el campo ocular parietal humano respondió preferentemente a la localización de la diana presentada en el hemicampo visual contralateral. En comparación con la tarea Prosacádica, en la tarea Antisacádica, sin embargo, se dio un cambio en la actividad cortical de un hemisferio a otro. En el estudio de Moon y colaboradores (2007) no solo se demostró la existencia de un cambio de actividad del lado contralateral al lado homolateral al estímulo en la corteza parietal (sulco intraparietal), sino también en la corteza frontal (FEF) y aquí sin periodo de retraso. Anteriormente, Sato y Schall (2003) habían observado un cambio de actividad similar (en un periodo de unos 75 ms) durante la tarea Antisacádica en el FEF de primates. La implicación del FEF en la generación del vector de inversión ha sido demostrada recientemente (Jaun-Frutiger y col., 2013) usando estimulación magnética repetitiva transcraneal.

El análisis de la dinámica espectral constituye una buena herramienta para elucidar los procesos que subyacen al procesamiento sensorio-motor presentando una fina resolución temporal en comparación con los estudios de imagen de resonancia magnética funcional. Este tipo de análisis permite estudiar la potencia espectral en varias bandas de frecuencia a lo largo del tiempo. Varios estudios han intentado caracterizar la dinámica oscilatoria cerebral implicada en la planificación sacádica

## INTRODUCCIÓN

---

utilizando MEG. Medendorp y colaboradores (2007) usando pruebas sacádicas de doble paso (en las que hay que realizar dos movimientos sacádicos secuenciales hacia dianas cuya localización se memorizó en dos periodos de retraso) encontraron, en la corteza parieto-occipital, una supresión de potencia en la banda alfa y beta contralateral a la localización del estímulo visual durante el primer periodo de retraso y un aumento de potencia en la banda gamma contralateral al estímulo durante el segundo periodo. Van der Werf y colaboradores (2008) encontraron en la corteza parietal posterior, durante el periodo de retraso, un aumento sostenido de potencia espectral en la banda gamma (85-105 Hz), que cambió de la dirección del estímulo visual a la del sacádico en la tarea Antisacádica.

La mayoría de los trabajos mencionados se han centrado en el estudio de la dinámica oscilatoria cortical implicada en la planificación de tareas visuomotoras guiadas por la memoria, y han desentrañado las actividades que tienen lugar durante el periodo de memoria (retraso). Sin embargo, no existen estudios similares utilizando tareas Prosacádicas y Antisacádicas sin periodo de retraso y con un Periodo Gap.

### ***1.3.3 Actividad relacionada con la respuesta sacádica***

Los potenciales corticales relacionados con los movimientos oculares sacádicos pueden dividirse en potenciales presacádicos, que son los que tienen lugar antes del inicio del sacádico, y potenciales postsacádicos, que tienen lugar tras el inicio del movimiento sacádico. Los potenciales presacádicos se relacionan con procesos motores de preparación y programación, mientras que los postsacádicos incluyen la respuesta lambda y reflejan principalmente la codificación de una nueva información visual (Jagla y col. 2007).

#### ***1.3.3.1 Actividad presacádica***

El primer potencial presacádico se denomina negatividad presacádica y se considera análogo al potencial de preparación (Kornhuber y Deecke, 1964). Este potencial se inicia aproximadamente 1 segundo antes del inicio del movimiento sacádico y alcanza su máximo sobre el vertex, aunque también se ha registrado en electrodos parietales y occipitales (Becker y col., 1972; Kutzberg y Vaughan 1980, 1982; Klostermann y col., 1994).

## INTRODUCCIÓN

---

El segundo potencial presacádico se denomina positividad presacádica. Este potencial se localiza sobre regiones parietales y se inicia entre los 300 y los 30 ms antes del inicio del movimiento sacádico (Becker y col., 1972; Kutzberg y Vaughan 1980, 1982).

El tercer potencial presacádico es el denominado potencial de espiga sacádica, que se inicia 10 o 20 ms antes del movimiento, se localiza sobre regiones parietales y parece tener su origen en la activación de la musculatura extraocular (Thickbroom y Mastaglia, 1985b, 1986).

Estos potenciales presacádicos están influidos por la tarea en curso. Así, se conoce que la amplitud de los potenciales presacádicos son mayores en los sacádicos voluntarios que en los reflejos (Balaban y Weinstein, 1985; Evdokimidis y col., 1991).

### ***1.3.3.2 Actividad postsacádica***

La respuesta lambda sacádica es el componente postsacádico más constante y de mayor amplitud y su localización es principalmente parieto-occipital, con una latencia de 140 a 160 ms tras el inicio del sacádico. Kurtzberg y Vaughan (1977) y Yagi (1979a) mostraron que la respuesta lambda está compuesta por dos componentes, uno asociado al inicio (P1) y otro al final (P2) del movimiento sacádico y que ambos tienen una localización parieto-occipital (Thickbroom y col., 1991). Yagi (1979a) y Thickbroom y colaboradores (1991) encontraron, además, que estos dos componentes se unen en un único componente cuando los sujetos realizan sacádicos de pequeña amplitud. En este sentido, la respuesta lambda también se observa en los movimientos microsacádicos (Dimigen y col., 2009) y su localización y latencia es similar a la respuesta lambda asociada a los sacádicos de mayor amplitud.

La respuesta lambda, al igual que los potenciales evocados visuales, está bajo la influencia de factores físicos y psicológicos como el tamaño del movimiento sacádico (Kurtzberg y Vaughan, 1977; Yagi, 1979b), el nivel de atención de los sujetos (Yagi, 1981) y las propiedades físicas de luminancia (Gaarder y col., 1964), contraste (Yagi y col., 1992) y patrón de estímulos (Scott y col., 1967). La amplitud de la respuesta lambda, al igual que los potenciales evocados visuales (Donchin y Cohen, 1967; Eason y col., 1969; Harter y Salmon, 1972; Van Voorhis y Hillyard, 1977; Harter y Previc, 1978), aumenta con la carga del procesamiento visual (Yagi, 1981). Las coincidencias

## INTRODUCCIÓN

---

en el desarrollo temporal, la localización y respuestas a los factores físicos y psicológicos de la respuesta lambda y los potenciales evocados visuales sugiere que ambas actividades tienen su origen en la corteza visual.

### ***1.3.4 Antisacádicos erróneos***

Como ya se ha comentado, la realización correcta de la tarea Antisacádica requiere la supresión del sacádico reflejo hacia el estímulo e invertir la localización del estímulo en el vector sacádico para generar el movimiento hacia el lado opuesto. Parece ser que los errores antisacádicos son el resultado de un fallo en la capacidad de suprimir el sacádico reflejo más que de una incapacidad en la generación del sacádico voluntario (antisacádico) (Everling y col., 1998b; Bell y col., 2000), ya que la mayoría de los errores suelen ser corregidos rápidamente (Fischer y col., 2000). Los errores antisacádicos en humanos tienen una latencia media ligeramente menor que la de los prosacádicos y/o cercana al rango de los sacádicos exprés (80-130 ms) (Klein y Fischer, 2005; Klein y col., 2010). Estos errores parecen tener lugar cuando las neuronas sacádicas en el FEF y en el SC no presentan una inhibición suficiente antes de la aparición de la diana (Everling y col., 1998b; Everling y Munoz, 2000). Por tanto, la inhibición de las neuronas en estas regiones es clave para suprimir la respuesta refleja. Se barajan distintas estructuras como responsables de la inhibición. Algunos estudios apuntan a que un subgrupo de neuronas dentro del FEF y del SC serían las responsables de la inhibición sacádica (Meredith y Ramoa, 1998; Munoz y Fecteau, 2002). Otros trabajos postulan al SEF como fuente responsable de la inhibición sacádica. El SEF proyecta directamente al FEF y al SC (Huerta y col., 1987; Shook y col., 1990), de forma que las eferencias del SEF podrían excitar a las interneuronas inhibitorias que suprimirían la respuesta de las neuronas sacádicas en estas regiones. Además, se ha observado que durante los errores antisacádicos la actividad de las neuronas en el SEF es menor (Schlag-Rey y col., 1997; Amador y col., 2004). El DLPFC es otra área que podría ser responsable de la inhibición sacádica. El DLPFC proyecta directamente al SC (Goldman y Nauta, 1976) y al FEF (Selemon y Goldman-Rakic, 1988). Varios estudios han demostrado que pacientes con lesiones en el DLPFC tienen dificultades para suprimir el sacádico reflejo en la tarea Antisacádica (Guitton y col., 1985; Pierrot-Deseilligny y col., 1991b, 2003). La sustancia nigra pars reticulata también podría ser la responsable de la inhibición de las neuronas sacádicas en SC y el FEF (Hikosaka y col., 2000).

## INTRODUCCIÓN

---

En estudios con humanos se ha observado que la negatividad presacádica en zonas frontales y centrales es mayor en la tarea Antisacádica que en la Prosacádica (Everling y col., 1997; Klein y col., 2000b) y que los antisacádicos erróneos presentan una negatividad menor que los correctos antes de la presentación de la diana (Everling y col., 1998a). Igualmente, Agam y colaboradores (2010) demostraron que una baja activación de la parte dorsal de la ACC se relaciona con un aumento en el número de ensayos erróneos en la tarea Antisacádica, por lo que esta área es otra posible fuente de inhibición de las neuronas sacádicas.

## *Objetivos*

## OBJETIVOS

---



# OBJETIVOS

---

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo general de la presente tesis Doctoral ha sido el estudio de las características y de la dinámica cortical que subyace a la preparación y generación de los movimientos oculares sacádicos (espontáneos y voluntarios) y microsacádicos.

Los objetivos concretos han sido:

1. Definir las características paramétricas de los movimientos oculares microsacádicos y compararlos con los de los sacádicos de mayor amplitud.
2. Estudiar los efectos que tienen la estructura visual de las imágenes, sobre las características paramétricas de los movimientos oculares sacádicos y microsacádicos.
3. Identificar los efectos que tienen los niveles de alerta y de atención visual sobre las características paramétricas de los movimientos oculares sacádicos y microsacádicos.
4. Identificar mediante electroencefalografía de alta definición las regiones corticales que modifican su actividad durante la preparación y ejecución de los movimientos oculares sacádicos y microsacádicos.
5. Caracterizar la dinámica cortical que subyace a la preparación y ejecución de diferentes tareas sacádicas (Prosacádicas, Antisacádicas y de No Movimiento).
6. Estudiar los efectos que tiene la existencia de un Periodo Gap sobre la dinámica cortical.

## OBJETIVOS

---

## *Material y Métodos*



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 Participantes**

Los participantes fueron voluntarios jóvenes y sanos reclutados de entre los estudiantes de la Universidad de Sevilla. A todos los participantes se les informó adecuadamente acerca de la finalidad y naturaleza de los experimentos y de que podían abandonar el experimento en cualquier momento. De cada participante se obtuvo su consentimiento escrito antes de cada sesión experimental. Los experimentos fueron aprobados por el Comité Ético de la Universidad de Sevilla y en todos los experimentos se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki (1964) sobre experimentación con sujetos humanos. En los experimentos participaron un total de 21 sujetos (6 hombres y 15 mujeres) con una edad comprendida entre 21 y 29 años ( $23,5 \pm 2,8$ ). Ninguno de los participantes reportó historial de enfermedades neurológicas y todos ellos presentaron una visión normal o corregida.

#### **3.2 Diseño experimental. Esquema general.**

Los paradigmas experimentales que se utilizaron en este trabajo consistieron en pruebas oculomotoras que incluyeron: un bloque de exploración visual de imágenes; y un bloque mixto de ensayos prosacádicos, antisacádicos y de No Movimiento. Las sesiones de registro se realizaron en una habitación con iluminación tenue. Antes de cada prueba se explicó a cada participante lo que tenía que hacer y se le dejó ensayar unos minutos con el fin de tener la certeza de que habían entendido la prueba. A cada sujeto se le situó a  $68 \pm 4$  cm frente a un monitor CRT (tasa de refresco de 80 Hz y resolución de 1024 x 768) en el que se presentaron los estímulos visuales y se le pidió que no moviera la cabeza durante la prueba. La presentación de los estímulos visuales se generó mediante un programa de presentación de estímulos (Eevoke, ANT, Holanda) que produjo, además, las marcas temporales que sirvieron para sincronizar los registros de la actividad electroencefalográfica. El retraso entre el momento en que se presentó cada estímulo y el momento en el cual se envió el código de tiempo al amplificador fue inferior a 1 ms. Los estímulos visuales se presentaron en sincronía con la tasa de refresco del monitor de estimulación. Durante cada sesión se registraron simultáneamente los movimientos oculares y la actividad electroencefalográfica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

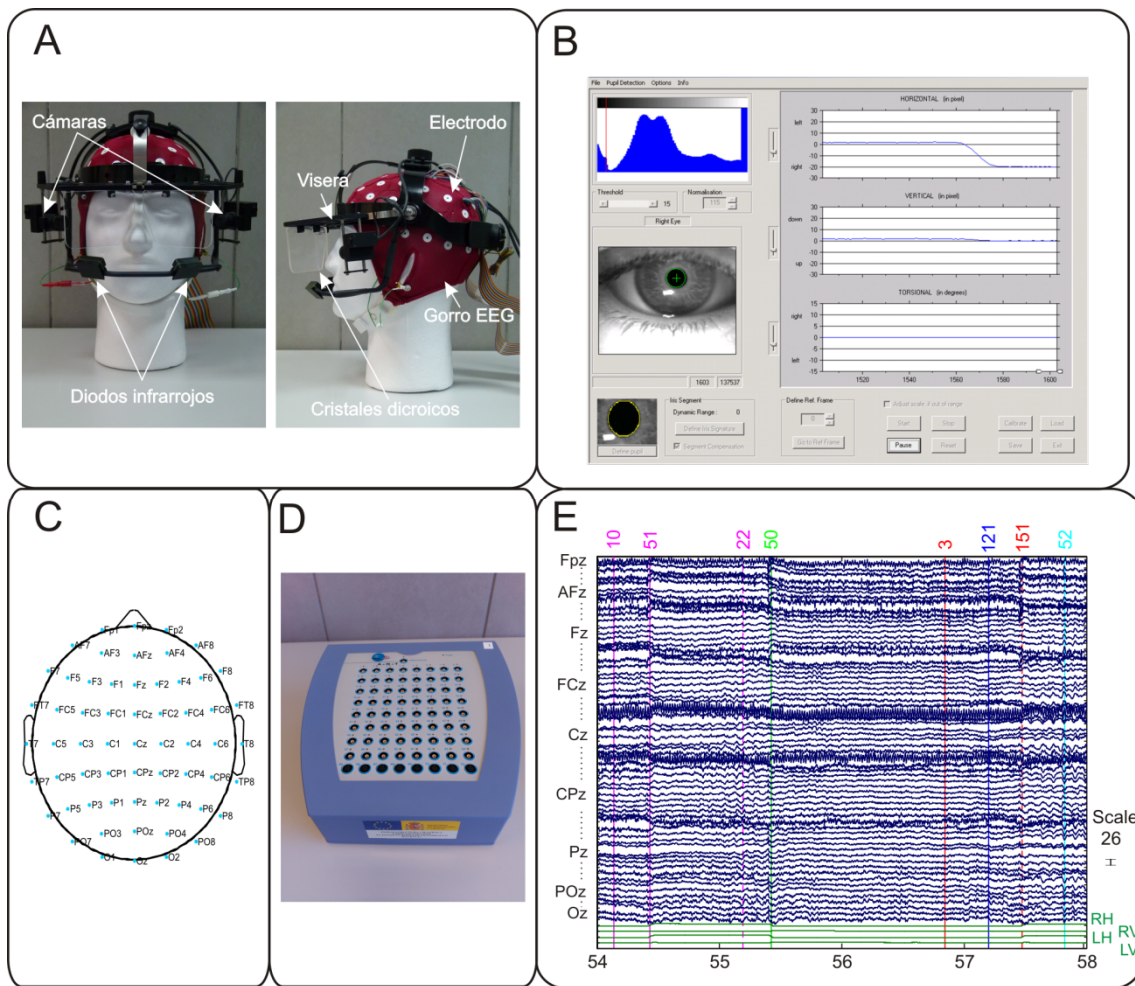
---

Cada prueba oculomotora se inició con un test de calibración del movimiento de los ojos. El test consistió en la presentación en distintas localizaciones, en la pantalla del monitor, de un cuadrado negro de 0,35 cm de lado sobre fondo blanco. Para las pruebas del bloque mixto, las localizaciones de calibración comprendieron sólo el plano horizontal y la secuencia de las localizaciones fue: centro, izquierda, centro, derecha, centro, izquierda, centro, derecha, centro. En el caso de las pruebas de exploración visual de imágenes, las localizaciones comprendieron también el plano vertical y la secuencia de estas localizaciones fue: centro, derecha, centro, izquierda, centro, arriba, centro, abajo y centro. La distancia a la que se presentaron los estímulos en localizaciones laterales, superior e inferior fue siempre de 11,4 cm con respecto a la localización central. La imagen de calibración en cada localización se mantuvo presente durante un segundo. Las instrucciones al sujeto fueron mirar a cada punto de calibración conforme fueron apareciendo y mantener la vista fija sobre el mismo hasta que cambiara de localización.

### ***3.3 Técnicas de Registro***

#### ***3.3.1 Registro de los movimientos oculares***

Los movimientos oculares se registraron mediante video-oculografía infrarroja de alta resolución (Chronos 3D Binocular Eye Tracker, CHRONOS VISION GmbH, Alemania). Este sistema empleó sensores de imagen CMOS programables y se interconectó directamente con circuitos de procesamiento digital para permitir la adquisición y el procesamiento de las imágenes en tiempo real.



**Figura 4. Sistema de registro y amplificación de los movimientos oculares y de la señal EEG.** En A se muestran, superpuestos, el gorro de registro de la actividad electroencefalográfica (Electro-Cap International, Inc) y el casco de registro de la señal de posición ocular registrada mediante el sistema de video-oculografía infrarroja de alta resolución (Chronos 3D Binocular Eye Tracker, CHRONOS VISION GmbH, Alemania). En B se muestra un ejemplo de la señal de posición ocular registrada mediante el sistema Chronos 3D. En C, se muestra el posicionamiento de los electrodos utilizados para el registro de la actividad electroencefalográfica y que siguieron una modificación del sistema Internacional 10-20. En D se muestra el amplificador utilizado para adquirir y registrar las señales (Asa-lab EEG/ERP, ANT, Holanda). En E se muestra un ejemplo de las señales registradas una vez importadas con la aplicación EEGLab. En la parte superior de la figura E se indican, con números, los marcadores de eventos; en el margen izquierdo se indica la nomenclatura de algunos de los canales de registro de la actividad electroencefalográfica; en el margen derecho se indica la escala de voltaje en microvoltios, y en verde la nomenclatura utilizada para identificar los canales de registro de la posición ocular; en la parte inferior de la figura se indica el tiempo en segundos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

El equipo constó de una unidad principal, a modo de casco (Fig. 4A), que se situó en la cabeza del sujeto de experimentación. Esta unidad tenía elementos de ajustes sobre diámetro y altura que permitieron adaptarla a la anatomía de la cabeza de cada sujeto. Los sensores de imagen fueron dos cámaras, cada una en un lateral del casco, fijadas sobre la placa de la visera. Cada cámara registró el movimiento del ojo homolateral mediante un espejo dicróico que se situó delante del ojo y perpendicularmente a la cámara, de modo que la cámara pudo registrar el movimiento del ojo sin interponerse en la línea de visión del sujeto. La visera se inclinó hasta adoptar la posición más adecuada para una correcta adquisición de la imagen ocular en función de la anatomía de la cabeza de cada sujeto. Asimismo, la posición de cada cámara se ajustó horizontal y lateralmente para alinearla a la posición del ojo. Los ojos se iluminaron desde abajo por módulos de diodos infrarrojos que se ajustaron hasta conseguir una iluminación máxima de cada ojo. Las imágenes de cada ojo se enviaron a un ordenador PC que realizó la adquisición y tratamiento inmediato de las imágenes (Fig. 4B). El análisis de la posición del ojo se realizó mediante algoritmos de detección de la pupila sobre un modelo esférico de rotación del ojo ya implementado en el propio sistema mediante el software EyeTracking (Chronos Vision GmbH, Alemania). Una tarjeta convertidora digital-analógica de 10 bits de resolución permitió tener acceso a los datos de posición de los ojos con un retraso constante de 2 ms y permitió registrar los datos a través del amplificador de EEG como señal externa. El procesamiento de las imágenes se realizó a una tasa de muestreo de 400 Hz. La resolución en la medida de la posición ocular fue de  $0,1^\circ$  y el campo de visión total de  $\pm 90^\circ$  en el plano horizontal y  $+40^\circ/-60^\circ$  en el plano vertical.

### ***3.3.2 Registro de la actividad electroencefalográfica***

El registro de la actividad electroencefalográfica se realizó mediante 64 electrodos de estaño prefijados sobre gorros textiles (Electro-Cap International, Inc) de distinto diámetro y con bridas de fijación al mentón (Fig. 4A). La situación de los electrodos en el gorro siguió el sistema internacional 10-20 (Fig. 4C). Además, se utilizaron otros dos electrodos que se situaron en los lóbulos de las orejas y un tercero sobre el mastoide que se usaron como referencia. En la posición de cada electrodo se apartó el pelo y se raspó el cuero cabelludo mediante una aguja de punta roma. Posteriormente se aplicó un gel conductor (Electro-Gel) que se aplicó con la ayuda de una jeringa con aguja roma en la zona del cuero cabelludo en contacto con cada



electrodo. Como sistema de amplificación y de adquisición de la señal se utilizó el sistema ASA (Asa-lab EEG/ERP, ANT, Holanda) (Fig. 4D). Dicho sistema utilizó amplificadores sin filtro y la adquisición tuvo una resolución en voltaje de 22 bits. Los voltajes de los electrodos se midieron con respecto a una referencia promedio. Las impedancias de los electrodos se mantuvieron por debajo de 5 k $\Omega$  en todos los experimentos. Las señales de EEG y de posición de los ojos se digitalizaron y se adquirieron con una tasa de muestreo de 1024 Hz para su posterior análisis (Fig. 4E).

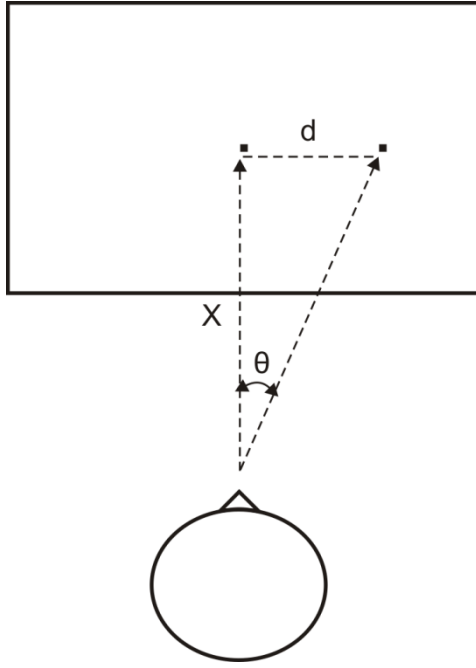
### ***3.4 Análisis de los datos***

#### ***3.4.1 Análisis de los movimientos oculares sacádicos***

Las señales de la actividad electroencefalográfica y de la posición ocular se importaron con la aplicación EEGlab desarrollada sobre Matlab por Delorme y Makeig (2004) (Fig. 4E). El primer paso en el análisis de los movimientos oculares fue determinar la amplitud real de los movimientos mediante los datos del test de calibración. Conocida la distancia (X) a la que se situó cada sujeto del monitor de presentación de estímulos, así como la distancia (d) a la que aparecieron los puntos de calibración con respecto al centro del monitor, se calculó la amplitud ( $\theta$ ) en grados a la que aparecieron dichos puntos (Fig. 5) mediante la función trigonométrica:

$$\theta = \arctg\left(\frac{d}{X}\right)$$

Conocido el valor de  $\theta$ , se hizo una transformación de los datos de posición ocular adquirida a la posición real. A continuación, se realizó la identificación automática de los movimientos sacádicos mediante un programa creado expresamente para ello. Dicho programa detectó los movimientos sacádicos mediante un algoritmo que tuvo en cuenta la mediana de la distribución de velocidad del movimiento (Engbert y Kliegl, 2003) y calculó automáticamente la velocidad máxima, el inicio, el final, la amplitud y la duración de cada movimiento sacádico. El programa identificó con diferente código los movimientos sacádicos mayores de 1° (a los que denominaremos, de aquí en adelante, macrosacádicos) y los menores de 1° (microsacádicos) a la derecha y a la izquierda.



**Figura 5. Transformación de los datos de posición ocular.** En el esquema se representa la posición de los puntos durante el test de calibración horizontal. La distancia del sujeto a la pantalla viene dada por **X**. La distancia entre el centro y el punto periférico de calibración viene dada por **d**. **θ** representa el ángulo de desplazamiento del ojo desde el centro al punto de calibración periférico y equivale a la distancia **d**, de forma que el ángulo  $\theta$  queda definido como:  $\theta = \arctg\left(\frac{d}{X}\right)$ .

### 3.4.1.1 Análisis comportamental

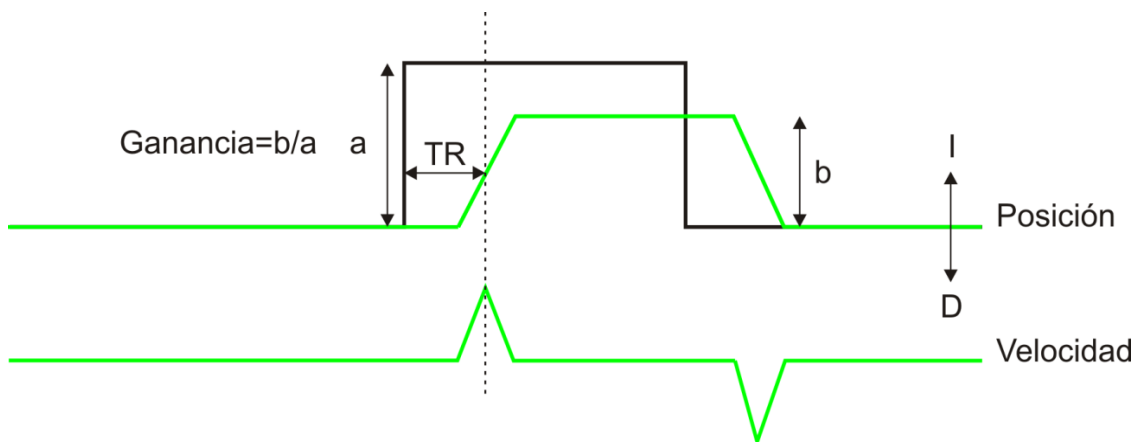
El análisis de los movimientos oculares sacádicos incluyó el porcentaje de errores, los tiempos de reacción y el análisis de amplitud y ganancia sacádica.

Para el cálculo de los errores, se realizó una revisión manual de la señal registrada. En el caso de los paradigmas experimentales que incluyeron ensayos prosacádicos y/o antisacádicos se consideraron errores, y se eliminaron del análisis, aquellos ensayos en los que el sujeto no efectuó la tarea sacádica (errores por comisión) o la efectuó de forma incorrecta porque miró hacia el lado equivocado (errores de dirección). También se excluyeron aquellos ensayos en los que el movimiento sacádico se realizó antes de los 100 ms tras la aparición de la diana periférica, los cuales se consideraron anticipaciones, o después de 400 ms, que se consideraron retrasos. Se calculó el porcentaje de cada tipo de error en cada paradigma para los movimientos sacádicos a la izquierda y a la derecha y se aplicó la transformación arco-seno de los porcentajes para la normalización de los datos. La transformación arco-seno se calculó como el arco-seno de la raíz cuadrada de los datos en tanto por uno:

$$\text{datos transformados} = \arcsen\left(\sqrt{\frac{P}{100}}\right)$$

## MATERIAL Y MÉTODOS

El porcentaje de errores (P) se determinó como la relación entre el número de ensayos erróneos y los ensayos totales multiplicado por 100.



**Figura 6. Representación esquemática del movimiento ocular sacádico.** Posición ocular (trazo superior en verde) y velocidad del movimiento ocular (trazo inferior en verde) dirigido hacia la posición de la diana periférica (trazo negro). Los movimientos hacia la izquierda (I) se muestran hacia arriba y los movimientos hacia la derecha (D) se muestran hacia abajo. TR, tiempo de reacción; a, amplitud teórica necesaria para alcanzar la diana; b, amplitud real del movimiento ocular dirigido hacia la diana.

Los tiempos de reacción de los movimientos oculares sacádicos se midieron en los paradigmas experimentales prosacádicos y antisacádicos en función del lado (izquierdo o derecho) al que se dirigieron. Los tiempos de reacción se determinaron como el periodo de tiempo comprendido entre la aparición de la diana periférica y el momento de ocurrencia de la velocidad máxima del movimiento ocular sacádico (Fig. 6). Se obtuvieron los tiempos de reacción para cada sujeto y se hicieron comparaciones de medias de los tiempos de reacción por dirección y prueba y para el grupo.

La ganancia sacádica se determinó como la relación entre la amplitud real del primer sacádico dirigido hacia la diana y la amplitud teórica necesaria para alcanzar la diana periférica (Fig. 6). Si la relación fue menor que uno, el sacádico se consideró hipométrico y si fue mayor, hipermétrico. A partir de los datos de amplitud se calculó la ganancia del primer sacádico con respecto a la diana periférica tanto a la izquierda como a la derecha para cada sujeto en cada tarea y prueba. Con los datos de todos los sujetos se calculó el promedio para el grupo según la dirección del sacádico, para las dos direcciones en conjunto y según la tarea (Prosacádica y Antisacádica).

### ***3.4.1.2 Análisis paramétrico y de la temporalidad de los movimientos oculares sacádicos***

Con los datos obtenidos de velocidad máxima, inicio, final, amplitud y duración de cada movimiento sacádico y con el fin de determinar posibles variaciones en la codificación de los movimientos durante los diferentes paradigmas experimentales se calcularon las relaciones entre la amplitud y la velocidad máxima y entre la amplitud y la duración de los sacádicos. Igualmente se elaboraron las distribuciones de duración, amplitud, velocidad máxima, y tiempo en el que se alcanzó la velocidad máxima.

Los movimientos oculares microsacádicos se definieron como aquellos movimientos sacádicos producidos durante las fijaciones y de amplitud menor de 1°. De estos movimientos se estudiaron, además de los parámetros anteriormente citados para los sacádicos, la distribución temporal de este tipo de movimiento en todas las tareas oculomotoras. Concretamente, se obtuvieron las distribuciones de microsacádicos respecto de la diana periférica, del punto de fijación central, de los movimientos oculares macrosacádicos y de otros movimientos microsacádicos. Con estos datos se crearon histogramas en los que se determinó el número de microsacádicos ( $n$ ) para distintos intervalos temporales. Para poder comparar entre sujetos y pruebas, se normalizaron los datos calculando la probabilidad ( $p$ ) de ocurrencia de los movimientos oculares microsacádicos en cada intervalo. Así, la probabilidad de ocurrencia en el intervalo  $X$  ( $p_x$ ) se calculó como el número de microsacádicos en dicho periodo dividido por el número total de microsacádicos ( $N$ ) realizados en toda la ventana de tiempo a lo largo de la tarea:

$$p_x = \frac{n}{N}$$

De esta forma se obtuvieron las probabilidades máximas y mínimas de ocurrencia respecto al evento estudiado y se compararon los resultados entre tareas.

### ***3.4.2 Análisis de la actividad electroencefalográfica***

Los registros de actividad electroencefalográfica se analizaron con la aplicación EEGlab rev. 10.0.0.0b (Delorme y Makeig, 2004) usando Matlab versión 2008a (MathWorks Inc., MA, USA). Para eliminar del electroencefalograma el ruido de 50 Hz de la línea eléctrica se aplicó un filtro notch de rechazo de banda entre 48 y 52 Hz. Los registros se dividieron en épocas respecto del evento de interés y se corrigió la línea

## MATERIAL Y MÉTODOS

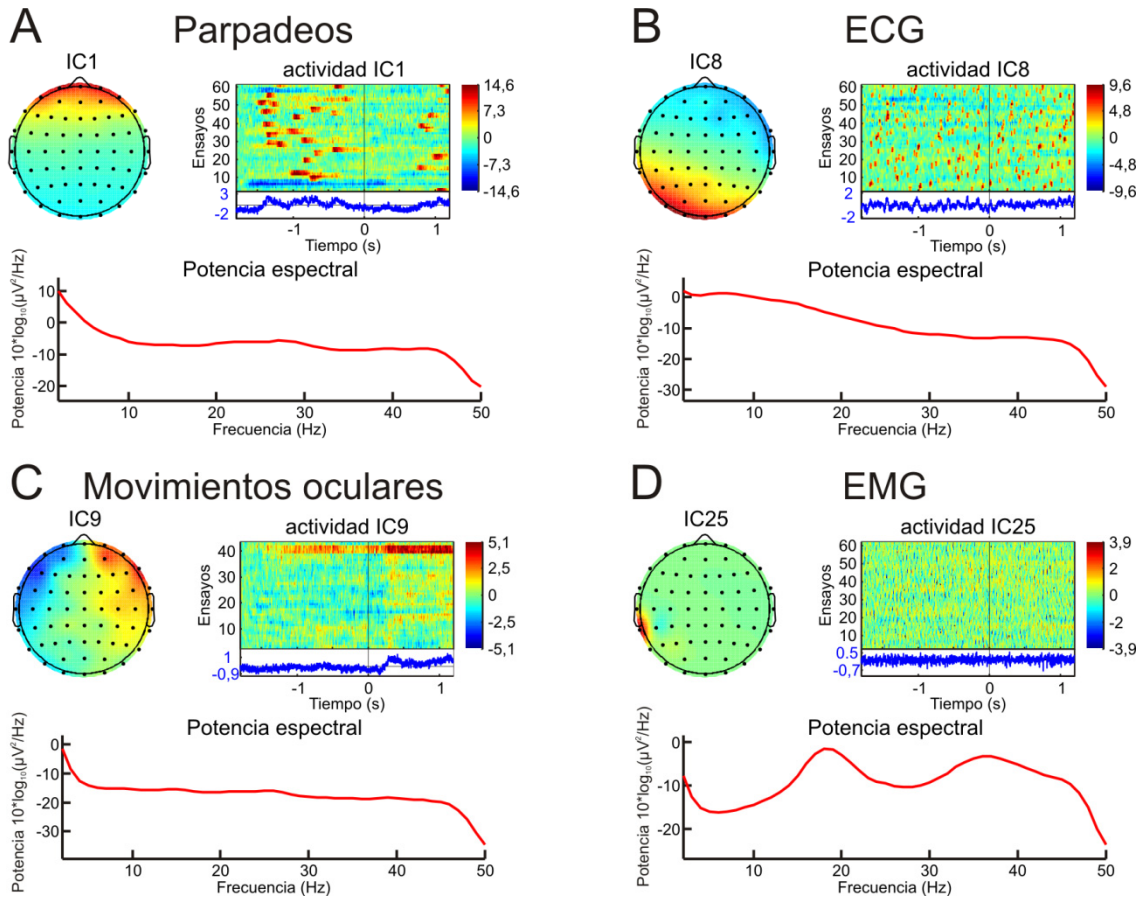
---

base para los primeros 100 milisegundos de cada época. A continuación, se realizó una revisión manual de todas las épocas y se eliminaron aquellas que presentaron movimientos oculares sacádicos incorrectos.

Una vez eliminados los ensayos erróneos, se eliminaron mediante el análisis de componentes independientes (ICA) implementado en EEGLab (Bell y Sejnowski, 1995; Makeig y col., 1997) los artefactos debido a parpadeos, movimientos oculares, actividades musculares y actividad cardíaca. Para obtener los potenciales relacionados a eventos (ERP), los datos se promediaron para cada tarea, estado y sujeto usando el evento de interés como sincronizador. Igualmente, se realizó un análisis de dinámica espectral para determinar la potencia espectral y la coherencia de las señales registradas desde electrodos individuales. Este análisis incluyó el análisis de la potencia espectral relacionada al evento (ERSP, del inglés *Event Related Spectral Power*) (Makeig, 1993) y el análisis de coherencia entre ensayos (ITC, del inglés *Inter Trial Coherence*).

### ***3.4.2.1 Análisis de componentes independientes***

El análisis mediante ICA es un método matemático que permite detectar señales independientes a partir de una mezcla de señales. Cuando se aplica este método a las señales electroencefalográficas, se está asumiendo que el EEG se compone de un número de dominios de actividades neuronales sincronizadas, en el que la actividad de cada dominio se proyecta sobre cada uno de los electrodos de registro. Si la actividad en un dominio es, de manera predominante, independiente del resto, el análisis podrá separarlo del resto y así reconocer todos los dominios de actividad independiente. Aunque idealmente esto se podría aplicar para reconocer todas las fuentes de actividad independiente, la realidad es que el algoritmo funciona especialmente bien para detectar aquellas señales que son comunes a la mayor parte de los sensores, como es el caso de las señales contaminantes.



**Figura 7. Identificación de artefactos mediante el análisis de componentes independientes.** Parpadeos (A), latido cardíaco (B), movimiento ocular (C) y actividad muscular (D). Para cada uno de estos componentes se muestra el mapa topográfico con la localización de la actividad (parte superior izquierda); la actividad del componente en relación al evento (tiempo 0 ms en la ventana) ensayo a ensayo y su promedio (parte superior derecha); y, la potencia espectral para cada componente (parte inferior). La barra de color muestra en rojo los valores de voltaje positivos y en azul los valores de voltaje negativo.

El ICA fue introducido por Comon en 1994 como método para resolver el problema de la separación de fuentes independientes de señales (en inglés, *blind source separation*) como diferentes voces, música o fuentes de ruido. De forma resumida se trata de encontrar  $N$  fuentes de señales independientes,  $\mathbf{s} = \{s_1(t), s_2(t), \dots, s_N(t)\}$  a partir de una mezcla lineal de señales  $\mathbf{x} = \{x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t)\}$ , modelizada como el resultado de multiplicar la matriz que contiene las fuentes oscilatorias,  $\mathbf{s}$ , por una matriz desconocida  $\mathbf{A}$ , es decir  $\mathbf{x} = \mathbf{A} * \mathbf{s}$ . Puesto que no se conoce de antemano la naturaleza de las fuentes o la ponderación de la mezcla, la tarea consiste en buscar una versión,  $\mathbf{u}$ , de las fuentes originales, que sea idéntica a  $\mathbf{s}$ . Para conseguir esto es necesario encontrar una matriz  $\mathbf{W}$

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

especificando los filtros que pueden invertir linealmente el proceso de mezcla  $\mathbf{u}=\mathbf{W}*\mathbf{x}$  (Jung y col., 2000). La premisa de partida sobre la que se basa para separar las fuentes ( $\mathbf{s}_i$ ), de la mezcla de fuentes ( $\mathbf{x}_i$ ), es que las fuentes  $\mathbf{s}_i$  son estadísticamente independientes, mientras que sus mezclas  $\mathbf{x}_i$  no lo son. *Infomax*, el algoritmo desarrollado por Bell y Sejnowski (1995), y que se utilizó en los presentes experimentos, separa, de forma ciega, las mezclas ( $\mathbf{x}$ ) de las fuentes independientes ( $\mathbf{s}$ ) maximizando la información.

El uso del ICA asume que:

- Las fuentes que se mezclan tienen que ser linealmente independientes.
- El retardo de propagación a través del medio en el que se mezclan las señales tiene que ser despreciable.
- Las señales originales deben ser analógicas y su función de distribución de probabilidad no puede ser gaussiana.
- El número de componentes independientes es el mismo que el de señales originales.

En el caso de las señales electroencefalográficas, se puede aceptar que las tres primeras condiciones se cumplen, pero no la cuarta. Nunca se sabe cuántas fuentes independientes se están activando en el cerebro, es decir, cuántas señales se le están dando como entrada al algoritmo y, por consiguiente, cuántos electrodos se requieren como mínimo para poder hacer una separación de todas las fuentes independientes. Los datos registrados deben contener suficientes puntos para poder separar las fuentes temporalmente independientes. Por tanto, si un electrodo está inactivo o se utiliza una referencia promedio, la señal podría ser una mezcla de actividades de otros electrodos. Para evitar esto, previo al tratamiento con ICA, la función *runica* de EEGLab realiza un pre-tratamiento con el análisis de componentes principales para reducir el número de electrodos considerados.

En este trabajo de Tesis, los criterios para determinar los componentes que identificaron artefactos fueron la distribución topográfica del componente, su distribución temporal respecto al evento y su potencia espectral. En la figura 7 se muestran cuatro ejemplos de componentes que se identificaron como parpadeos (Fig. 7A), latido cardíaco (Fig. 7B), movimiento ocular (Fig. 7C) y actividad muscular (Fig. 7D). Así, por ejemplo, el componente que identifica a los parpadeos (Fig. 7A) mostró

una localización frontal coincidente con parpadeos que se observan ensayo tras ensayos como zonas de color rojo y una potencia espectral baja.

### **3.4.2.2 Potencial relacionado al evento**

El potencial relacionado al evento (ERP) se obtuvo en cada sujeto experimental, para cada prueba oculomotora, según el evento de interés. También se obtuvo el gran promedio para cada grupo de sujetos, para cada prueba, y los resultados se compararon estadísticamente.

Para determinar si hubo selectividad, una lateralización de los potenciales relacionados con la localización (izquierda o derecha) de dicho evento, se calcularon las lateralizaciones relacionadas con el evento (ERL, del inglés *Event Related Lateralization*). El ERL se calculó como la diferencia de actividad entre electrodos homólogos sobre ambos hemisferios (Wascher y Wauschkuhn, 1996; Oostenveld y col., 2001), es decir, la actividad registrada en el lado contralateral al evento de interés menos la actividad en el lado homolateral a dicho evento. Así, por ejemplo, el ERL en la corteza parietal se calculó como:

$$\text{ERL} = ((\text{RCP5} - \text{RCP6}) + (\text{LCP6} - \text{LCP5}))/2$$

Dónde RC y LC representan la condición para el lado derecho y para el lado izquierdo respectivamente y P5 y P6 representan el potencial promedio para cada sujeto en el electrodo P5 (hemisferio izquierdo) y P6 (hemisferio derecho). Con el fin de determinar diferencias entre tareas se calculó el ERL promedio para el grupo de sujetos en cada tarea y los resultados se compararon estadísticamente.

### **3.4.2.3 Dinámica espectral: Potencia Espectral Relacionada al Evento**

La perturbación, o potencia espectral relacionada al evento (ERSP), mide los cambios de potencia espectral relacionados a un evento dado para un canal de EEG o componente. Las representaciones de ERSP se utilizan cada vez más en la literatura para visualizar de forma, más o menos sencilla, los cambios de potencia espectral que tienen lugar en el tiempo respecto de un evento y en un rango de frecuencias. El ERSP incluye los términos desincronización relacionada al evento (ERD, del inglés *Event Related Desynchronization*) y sincronización relacionada al evento (ERS, del inglés *Event Related Synchronization*) introducidos por Pfurtscheller y Aranibar (1977). La desincronización y sincronización relacionadas al evento se refieren, respectivamente, a



## MATERIAL Y MÉTODOS

---

la disminución e incremento de potencia espectral relacionada al evento respecto de la línea base.

El análisis de ERSP requiere calcular la potencia espectral sobre una ventana de tiempo que se desplaza y entonces promediar a través de los ensayos. En las representaciones de ERSP, el color de cada pixel indica la potencia (en dB) a una frecuencia (eje y) y latencia (eje x) dadas, relativas al tiempo en el cual ocurre el evento. Para  $n$  ensayos, si  $F_k(f,t)$  es la estima espectral del ensayo  $k$  a la frecuencia  $f$  y tiempo  $t$ , entonces:

$$ERSP(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n |F_k(f, t)|^2$$

Para calcular  $F_k(f,t)$  se usó una versión de wavelet sinusoidal, implementada en EEGlab, en la que el número de ciclos incrementa paulatinamente con la frecuencia. Esto permite obtener una mejor resolución en altas frecuencias que una wavelet convencional con una longitud de ciclos constante.

Para visualizar los cambios de potencia a través de un rango de frecuencias, se sustrajo, de cada estima espectral, la media de la potencia espectral de la línea base y entonces se multiplicó por 10 el logaritmo en base 10, dando lugar al ERSP, normalizado respecto de la línea base, en decibelios (dB).

La significación de los datos de ERSP respecto de la línea base se obtuvieron mediante bootstrap. Para ello, se construyó una distribución de datos remuestreados seleccionando estimas espectrales, para cada ensayo, desde ventanas de latencia aleatoria de la porción especificada de línea base, y a continuación se promediaron esas estimas. Este proceso se aplicó varios cientos de veces en función de la significación solicitada, y se construyó una distribución de la amplitud de la línea base sustituta, cuyos percentiles especificados se tomaron como umbrales de significación.

Para examinar la selectividad direccional (DS) en diferentes bandas de frecuencia con respecto a un evento de interés, se usaron los valores de potencia espectral que fueron significativos respecto a línea base. La selectividad direccional para la potencia espectral se calculó comparando la potencia de cada frecuencia en cada

electrodo para el evento de interés en cada uno de los sujetos en el hemicampo contralateral y en el homolateral:

$$DS = (RCP5-LCP5) + (LCP6-RCP6)$$

Para aislar la actividad inducida, se sustrajo a cada ensayo, tarea y condición el ERP promedio de cada sujeto y electrodo y, a continuación, para todos los electrodos, condiciones (izquierda y derecha), tareas y sujetos se realizó de nuevo el análisis de ERSP.

### 3.4.2.4 Dinámica espectral: Coherencia entre ensayos

La coherencia entre ensayos (ITC) es una medida, en el dominio de la frecuencia, del nivel de sincronía de la actividad electroencefalográfica a una frecuencia y latencia determinada con respecto al evento. Esta medida es análoga al llamado *phase locking factor* introducido por Tallon-Baudry y colaboradores en 1996. El término coherencia entre ensayos puede incluir la llamada coherencia de fase relacionada al evento (ITPC, del inglés *Inter Trial Phase Coherence*) o la coherencia lineal relacionada al evento (ITLC, del inglés *Inter Trial Linear Coherence*).

Para  $n$  ensayos, si  $F_k(f,t)$  es la estima espectral del ensayo  $k$  a la frecuencia  $f$  y tiempo  $t$ , entonces la coherencia de fase entre ensayos se define:

$$ITPC(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{F_k(f, t)}{|F_k(f, t)|}$$

Igualmente, la coherencia lineal entre ensayos se define como:

$$ITLC(f, t) = \frac{\sum_{i=1}^n F_k(f, t)}{\sqrt{n \sum_{k=1}^n |F_k(f, t)|^2}}$$

donde  $| \cdot |$  representa el dominio complejo. Los valores obtenidos del análisis de coherencia entre ensayos varían entre 0 y 1. Un valor de 0 indica ausencia total de sincronización y un valor de 1 indica una sincronización perfecta, es decir, en cada ensayo a una determinada latencia y frecuencia se reproduce la fase de la actividad registrada.

En este trabajo se utilizó la medida de coherencia de fase entre ensayos. Para computar esta medida, primero se normalizó a 1 la longitud de cada uno de los vectores de actividad y después se calculó el promedio complejo.

Al igual que con el ERSP, en las representaciones del análisis de ITC el color de cada pixel indicó el valor de ITC a una frecuencia y latencia relativas al tiempo en el que ocurrió el evento.

### ***3.4.2.5 Análisis de componentes principales***

El análisis de componentes principales (Pearson, 1901; Hotelling, 1933) permite reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos constituido por un gran número de variables interrelacionadas. Esta técnica trata de describir con precisión los valores de un conjunto de variables generando un nuevo conjunto, más pequeño, en el que cada variable nueva representa una combinación lineal de las originales, de modo que se pierda la mínima información en el proceso. Este nuevo conjunto de variables se denominan componentes principales y deben cumplir que:

- se conserve la varianza total de modo que no se pierda la información inicial
- las nuevas variables sean linealmente independientes
- cada variable contribuya a explicar una parte conocida de la varianza total.

El objetivo, por tanto, es reducir el número de variables introducidas en el análisis con una pérdida mínima de varianza.

### ***3.4.2.6 Localización de las fuentes de actividad***

Las fuentes de actividad cerebral pueden localizarse mediante el análisis de densidad de la fuente de corriente y el análisis de dipolos independientes. La densidad de la fuente de corriente es proporcional a la suma de la segunda derivada parcial del potencial de campo (Mackay, 1983, 1984a, 1984b) y minimiza los efectos de difusión causado por la distorsión de transmisión en los tejidos (Perrin y col., 1987). Esta técnica muestra una localización más precisa de la actividad eléctrica que la alcanzada por medio de la simple distribución del potencial (Nagamine y col., 1992) ya que permite obtener estimaciones del flujo de corriente eléctrica cerebral a partir de los potenciales registrados en el cuero cabelludo por electrodos con una distribución arbitraria con independencia de la referencia utilizada. Para computar la densidad de la fuente de corriente se aplicó el algoritmo implementado en el software BESA (*Brain Electrical*

*Source Analysis*) (MEGIS Software GmbH, Alemania). Para obtener una segunda localización de la fuente se aplicó un algoritmo para la localización de dipolos de corriente y se usó la aplicación BESA realizando un análisis de ajuste espacio-temporal de fuentes regionales mediante 2 dipolos libres. La técnica de dipolos asume que los generadores de actividad intracerebrales son equivalentes a dipolos de corriente que se localizan dentro del cerebro e intenta explicar la distribución de la señal eléctrica registrada en superficie a partir de la reconstrucción de señales originadas por múltiples dipolos (Urrestarazu e Iriarte, 2005).

### **3.4.3 Análisis estadístico**

Siempre que la distribución de los datos cumplió los supuestos de normalidad y homocedasticidad se aplicaron test paramétricos de análisis de la varianza (ANOVA y ANOVA de medidas repetidas) con corrección para comparaciones múltiples cuando se requirió. Si los datos no cumplieron la homogeneidad de las varianzas se aplicó un t-student para muestras relacionadas. Cuando los datos no se ajustaron a una distribución normal se aplicaron tests no paramétricos.

Para el análisis de la dinámica espectral se usó una modificación de la wavelet de Morlet que utilizó 1 ciclo para las frecuencias más bajas y hasta 17 ciclos para las más altas. Los umbrales de significación respecto a la línea base para el análisis de ERSP e ITC se calcularon mediante remuestreo (bootstrap,  $p < 0,01$ ). Para el análisis, se calculó la línea base y el remuestreo se repitió 200 veces (Makeig y col., 2002). Los resultados obtenidos para los análisis de ERSP e ITC se compararon, según el tipo de movimiento, en cada electrodo mediante permutaciones ( $p < 0,01$ ) realizando la corrección para comparaciones múltiples y controlando la proporción de falsos positivos mediante la tasa de descubrimientos falsos (FDR, del inglés *False Discovery Rate*) (Benjamini y Yekutieli, 2001).

## *Resultados*

## RESULTADOS

---

### **4. RESULTADOS**

En relación con los objetivos propuestos, en el presente trabajo se diseñaron dos tipos de experimentos, uno de exploración visual de imágenes, para comparar los movimientos oculares y la actividad cortical relacionada con la ejecución de movimientos oculares sacádicos y microsacádicos espontáneos, y otro de movimientos oculares voluntarios. Para este segundo tipo se diseñó una prueba mixta en la que los sujetos tuvieron que realizar sacádicos en dirección hacia una diana periférica, en dirección opuesta o anular su respuesta sacádica.

#### **4.1 Exploración Visual de Imágenes**

La finalidad de estos experimentos fue comparar las características paramétricas y la dinámica de los movimientos oculares macrosacádicos y microsacádicos espontáneos durante la exploración libre de imágenes y determinar los componentes corticales relacionados con ambos tipos de movimiento.

En estos experimentos participaron un total de 13 sujetos (3 hombres y 10 mujeres) con edad comprendida entre los 21 y los 29 años (media =  $23,6 \pm 2,8$  años).

Se sentó a los sujetos a una distancia de  $68 \pm 4$  cm frente a un monitor CRT en el que se presentaron los estímulos visuales. Se registró la actividad EEG y los movimientos oculares y se les pidió que no movieran la cabeza durante las pruebas. La sesión comenzó con un test de calibración de los movimientos oculares en los planos horizontal y vertical que fue seguido por la palabra “preparados” que indicó el inicio de la prueba. La prueba consistió en una exploración visual libre de seis imágenes. Cada imagen se mostró en la pantalla durante 60 segundos. Después de cada imagen, apareció un fondo negro con una “X” blanca en el centro de la pantalla que se mantuvo durante 10 segundos. A los sujetos se les pidió que mantuvieran fija la mirada sobre la X. Transcurrido este tiempo apareció una nueva imagen. La figura 8 muestra un esquema del diseño experimental.



**Figura 8. Esquema del diseño experimental de la prueba de exploración de imágenes.** La prueba consistió en la exploración visual libre de seis imágenes con alto contenido visual. Cada imagen estuvo presente en pantalla durante 60 segundos. Después de cada imagen apareció un fondo negro con una equis (X) en blanco en el centro de la pantalla que se mantuvo presente durante 10 segundos. Durante este tiempo los sujetos debieron mantener la fijación sobre la equis central. Transcurrido este tiempo apareció una nueva imagen. La flecha indica la progresión temporal de la prueba. Las dobles flechas indican la duración de cada imagen presentada.

### ***4.1.1. Movimientos oculares sacádicos***

#### ***4.1.1.1 Análisis paramétrico y cinética de los movimientos***

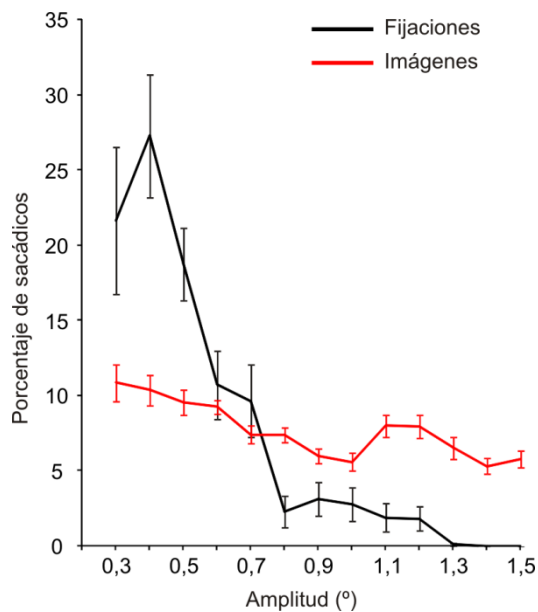
Para poder determinar en términos de amplitud qué movimientos oculares correspondieron a microsacádicos y cuales a macrosacádicos se tomaron los movimientos oculares hasta  $1,5^\circ$  de amplitud durante la exploración de las imágenes y durante los periodos de fijación sobre la X entre las imágenes. Los movimientos se clasificaron en intervalos de  $0,1$  grados a partir de los  $0,2^\circ$ , de forma que se determinó el n° de movimientos que hubo en cada intervalo: de  $0,2^\circ$ - $0,3^\circ$ ,  $0,3^\circ$ - $0,4^\circ$ ,  $0,4^\circ$ - $0,5^\circ$ ....hasta  $1,4^\circ$ - $1,5^\circ$ . Finalmente se calculó el porcentaje de movimientos en cada grupo respecto del total. Esto se hizo para cada sujeto durante los periodos de fijación entre imágenes y durante la exploración de imágenes, y luego se calculó el promedio de los porcentajes para el conjunto de sujetos.

La figura 9 muestra el porcentaje medio de movimientos correspondiente a cada amplitud. Durante los periodos de fijación entre imágenes (trazo negro) se observó que el porcentaje de movimiento disminuyó con la amplitud, de forma que predominaron los



## RESULTADOS

movimientos oculares de amplitudes pequeñas entre  $0,2^\circ$  y  $0,5^\circ$ . A partir de aquí el porcentaje fue cayendo hasta estabilizarse a partir de los  $0,7^\circ$  hasta los  $1,3^\circ$  de amplitud. Durante la exploración de las imágenes (trazo rojo) el porcentaje de movimientos fue cayendo lentamente desde el primer intervalo hasta los movimientos de  $1^\circ$ . A partir de aquí se observó un incremento en el porcentaje de los movimientos oculares de amplitudes comprendidas entre  $1^\circ$  y  $1,3^\circ$ . Este análisis muestra un cambio en la distribución de los movimientos microsacádicos de alrededor de  $1^\circ$  de amplitud.



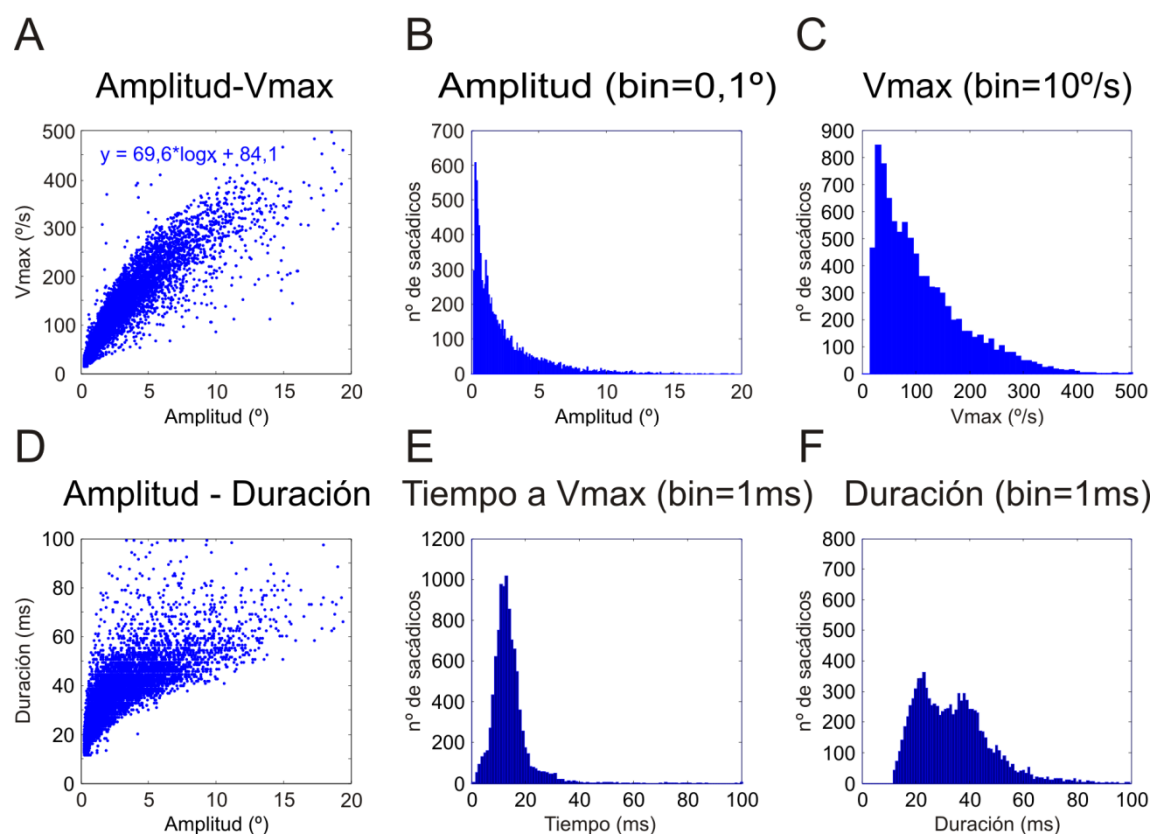
**Figura 9. Porcentaje medio de movimientos oculares sacádicos durante la exploración de imágenes.** Se muestra el porcentaje medio de movimientos oculares correspondiente a cada amplitud hasta  $1,5^\circ$  durante los periodos de fijación (en negro) y durante los periodos de exploración de imágenes (en rojo).

Para determinar sus características paramétricas se calcularon las relaciones entre amplitud y velocidad máxima, y amplitud y duración, así como las distribuciones de la amplitud, velocidad máxima, tiempo para alcanzar la velocidad máxima y duración de los movimientos sacádicos durante la tarea para el conjunto de sujetos (Figura 10).

La mayoría de los movimientos durante la exploración de las imágenes estuvieron contenidos en un rango de  $\pm 30^\circ$  de amplitud, duraciones inferiores a los 100 ms y velocidades por debajo de  $500^\circ/\text{s}$ . El análisis mostró que los movimientos más abundantes fueron los de menor tamaño y que conforme los movimientos se hicieron más grandes, su probabilidad fue decayendo exponencialmente (Fig. 10B). La relación amplitud-duración mostró que la variabilidad de la relación incrementó conforme los sacádicos tuvieron una mayor amplitud. La distribución de los tiempos en alcanzar la velocidad máxima puso de manifiesto que la mayor parte de los movimientos sacádicos

## RESULTADOS

alcanzaron su velocidad máxima a los 12 ms tras el inicio del movimiento. La distribución de las duraciones fue bimodal, con un primer pico a los 21 ms y un segundo a los 38 ms. El valle entre ambos picos de duración correspondió con 28 ms. La amplitud mínima asociada a esta duración fue de 1°. Este resultado junto con el de la distribución de los microsacádicos (explicado anteriormente) sugirió que el límite de amplitud para separar microsacádicos de macrosacádicos se pudo situar alrededor de 1°.



**Figura 10. Análisis paramétrico de los movimientos oculares sacádicos durante la exploración visual de imágenes.** Se muestran las relaciones de amplitud-velocidad máxima (A) y amplitud-duración (D), así como las distribuciones de amplitud (B), velocidad máxima (C), tiempo en alcanzar la velocidad máxima (E) y duración (F) de los movimientos oculares sacádicos durante la exploración visual de imágenes.

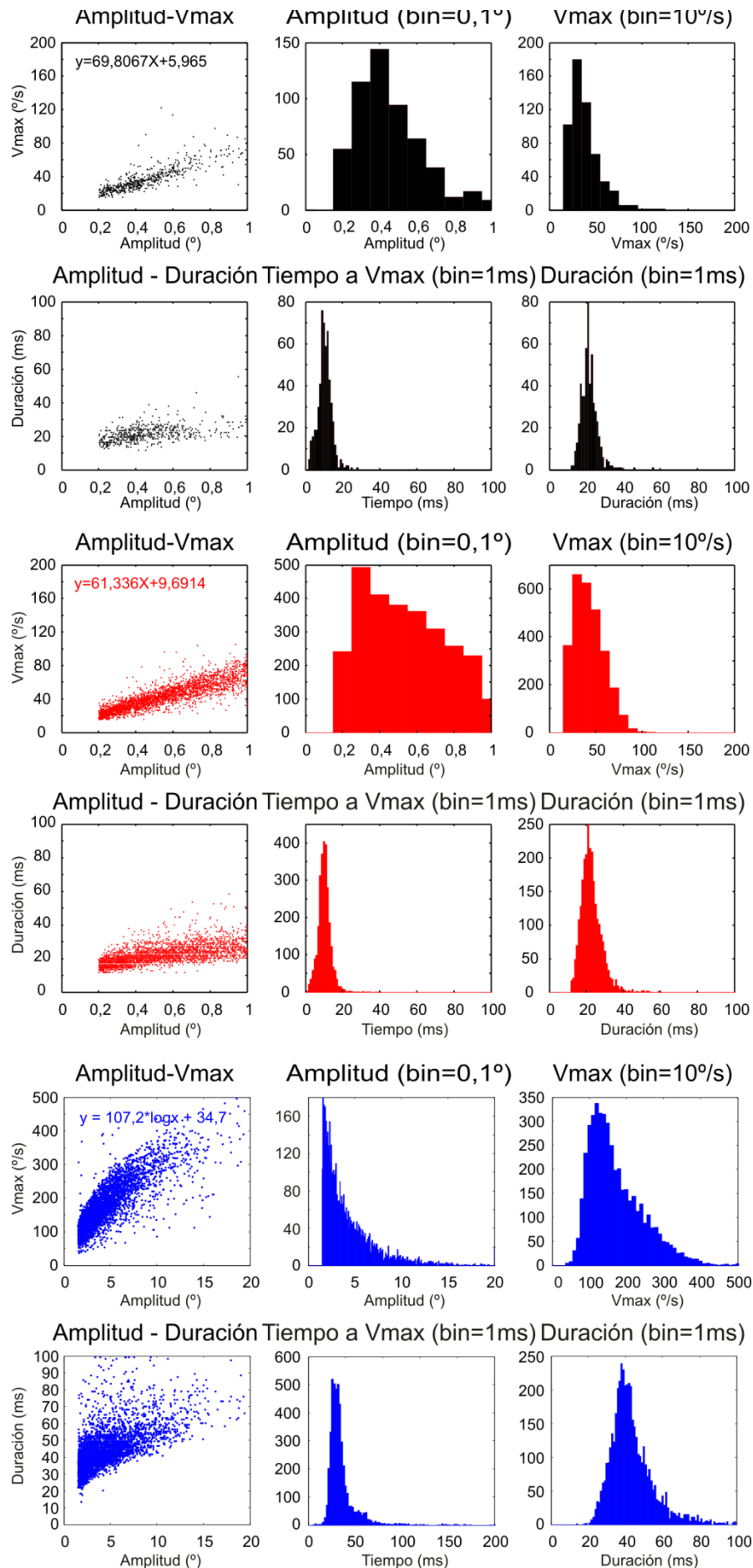
Se volvieron a obtener las relaciones anteriores tomando microsacádicos (movimientos de hasta 1° de amplitud) y macrosacádicos (movimientos mayores de 1°). Se analizaron, por separado, los microsacádicos realizados durante los periodos de fijación y los realizados durante la exploración de las imágenes con el fin de determinar cualquier diferencia en la cinética de estos movimientos. En la figura 11 se muestran las

## RESULTADOS

---

mismas relaciones que en la figura 10, para los microsacádicos durante los periodos de fijación (en negro) y durante la exploración de imágenes (en rojo) y para los macrosacádicos durante la exploración de imágenes (en azul). Las relaciones que se obtuvieron para los microsacádicos durante las fijaciones y durante las imágenes fueron muy similares, con excepción de las distribuciones de amplitudes que mostraron que durante la exploración de imágenes se realizaron más microsacádicos de mayor amplitud que durante las fijaciones. Durante las fijaciones y la exploración de imágenes no se encontraron diferencias en la relación amplitud-velocidad máxima de los microsacádicos ( $y = 69,81 \cdot x + 5,97$ , durante las fijaciones;  $y = 61,34 \cdot x + 9,69$ , durante la exploración de imágenes). Tampoco se encontraron diferencias para los parámetros de amplitud, velocidad máxima, duración y tiempo en alcanzar la velocidad máxima de los microsacádicos realizados durante las fijaciones y durante la exploración de imágenes. Los movimientos más frecuentes tuvieron una amplitud de  $0,4^\circ$ , con una velocidad máxima de  $30^\circ/\text{s}$ , una duración de 20 ms y 21 ms (fijaciones y exploración de imágenes, respectivamente) y un tiempo en alcanzar la velocidad máxima de 9 y 10 ms (fijaciones y exploración de imágenes, respectivamente). Durante la exploración de imágenes, los macrosacádicos mostraron una relación amplitud-velocidad máxima que se ajustó más a una exponencial. Los movimientos más frecuentes fueron los de menor amplitud ( $1^\circ$ ), con una velocidad máxima de  $80^\circ/\text{s}$ , una duración de 38 ms y un tiempo en alcanzar la velocidad máxima de 13 ms. La tabla 1 muestra el promedio y la desviación estándar de los parámetros analizados.

## RESULTADOS



**Figura 11. Análisis paramétrico de los movimientos oculares**

**microsacádicos y macrosacádicos.**

En negro y rojo se muestran, respectivamente, las relaciones para los microsacádicos durante los periodos de fijación y durante la exploración de las imágenes. En azul, las mismas relaciones para los macrosacádicos durante la exploración de imágenes. En el mismo orden que en la figura 10 se muestran las distintas relaciones y distribuciones de los movimientos oculares.

## RESULTADOS

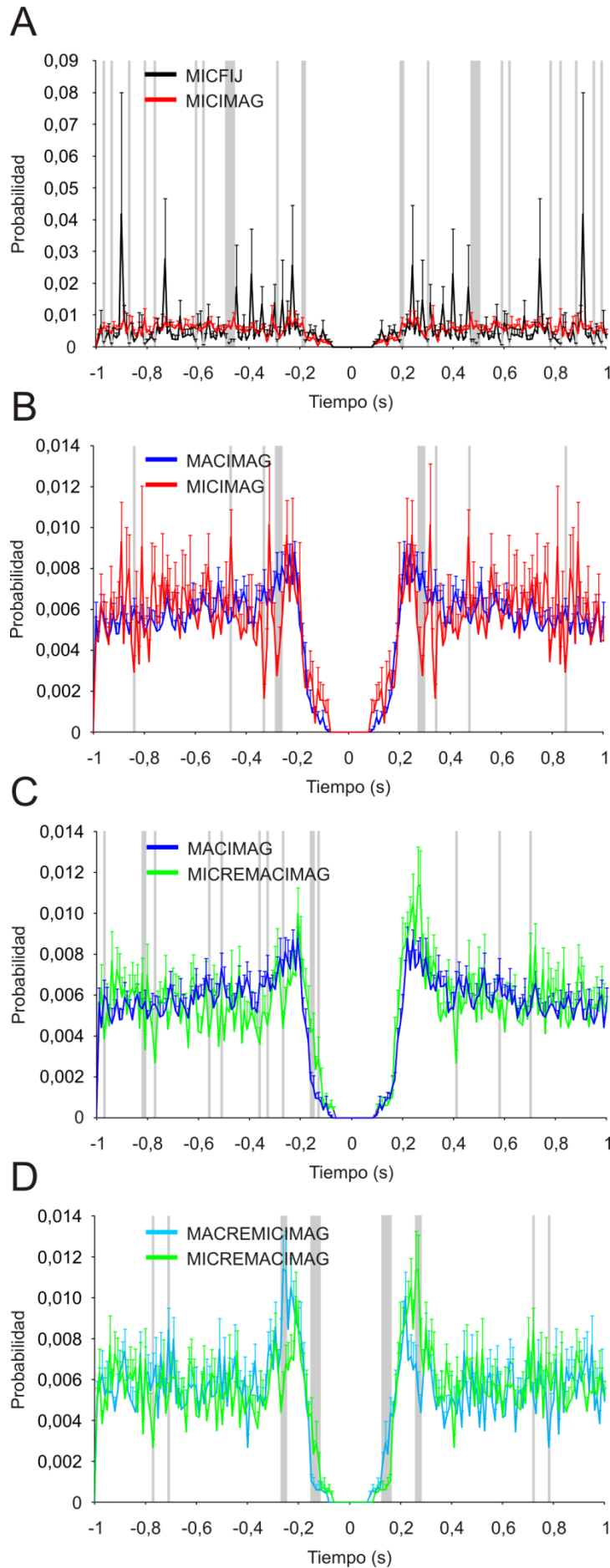
	MicFij	MicImag	MacImag
<b>Amplitud (°)</b>	0,42 ± 0,10	0,53 ± 0,06	3,64 ± 0,47
<b>Velocidad máxima (°/s)</b>	37,06 ± 9,36	42,54 ± 5,34	150,52 ± 21,59
<b>Tiempo a V. máx (ms)</b>	9,32 ± 1,48	9,92 ± 0,93	16,67 ± 1,73
<b>Duración (ms)</b>	19,71 ± 2,54	21,94 ± 2,15	42,07 ± 5,14

**Tabla 1.** Promedio y desviación estándar de los parámetros analizados para los microsacádicos durante las fijaciones y durante las imágenes y para los macrosacádicos durante las imágenes.

### *4.1.1.1.1 Distribución temporal de los movimientos oculares sacádicos*

A partir de los tiempos de ocurrencia de los movimientos sacádicos en cada sujeto, se construyeron correlogramas con un tamaño de bin de 10 ms (Ver Material y Métodos, sección 3.4.1.2). Las distribuciones de microsacádicos y macrosacádicos, durante las fijaciones y la exploración de imágenes, mostraron perfiles muy similares. Independientemente del tipo de movimiento, tras un movimiento se observó un periodo de inhibición sacádica de hasta los 90 ms y un periodo de probabilidad máxima de movimiento en torno a los 250 ms (figura 12). Solo en la comparación de la distribución de macrosacádicos respecto de microsacádicos y la de microsacádicos respecto de macrosacádicos se encontraron diferencias consistentes, de modo que fue más probable encontrar un microsacádico tras un macrosacádico (Fig. 12D).

## RESULTADOS



**Figura 12. Distribuciones de probabilidad de ejecución de movimientos oculares sacádicos durante la exploración visual de imágenes.** En A se muestra la distribución de probabilidad para los microsacádicos durante las fijaciones (en negro) y durante la exploración de imágenes (en rojo). En B se muestra la distribución de macrosacádicos (en azul) y de microsacádicos (en rojo) durante la exploración de imágenes. En C se muestra la distribución de macrosacádicos (en azul) y la distribución de microsacádicos respecto de macrosacádicos (en verde) durante la exploración de imágenes. En D se muestra la distribución de macrosacádicos respecto de microsacádicos (en azul) y la distribución de microsacádicos respecto de macrosacádicos (en verde) durante la exploración de las imágenes. El sombreado gris muestra diferencias estadísticas ( $p < 0,05$ ).

### **4.1.2 Actividad EEG**

Se analizó el EEG usando como evento sincronizador el movimiento ocular. Para ello, se crearon ventanas temporales de 1800 ms (1000 ms previos hasta 800 ms posteriores respecto del movimiento) y se corrigió la línea base sustrayendo a cada canal el valor promedio de voltaje durante el periodo de tiempo comprendido entre -250 y -200 ms respecto del movimiento sacádico.

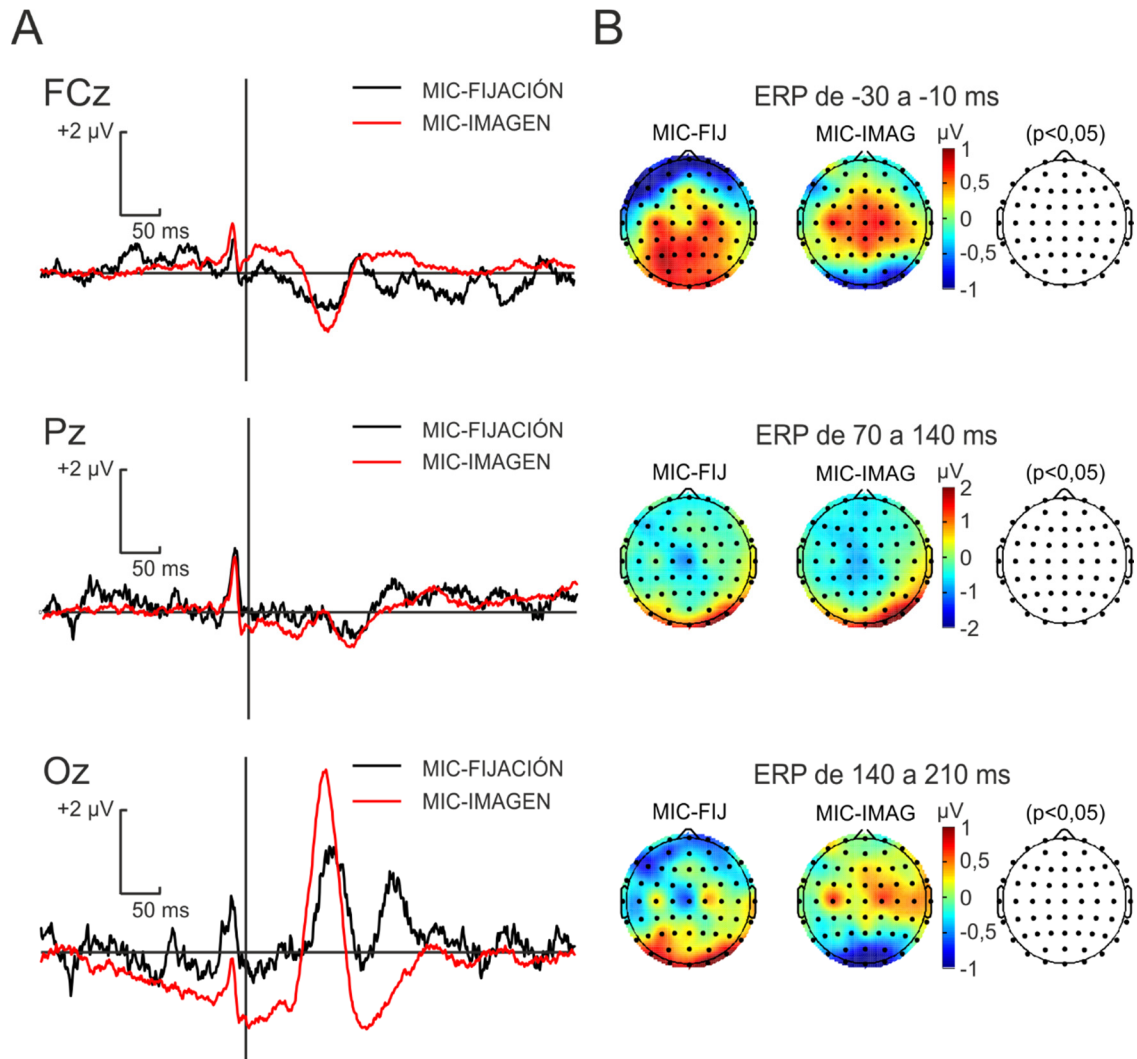
#### **4.1.2.1 ERP**

##### **4.1.2.1.1 Microsacádicos durante las fijaciones y durante la exploración de imágenes**

Con el fin de determinar posibles diferencias corticales en la generación de movimientos microsacádicos durante la fijación obligada de un objeto y durante la exploración libre de imágenes, se obtuvieron los ERP promedios en cada electrodo para los microsacádicos realizados durante los periodos de fijación entre imágenes y durante la exploración de imágenes para cada sujeto. Posteriormente, se calculó el gran promedio para el conjunto de sujetos durante la fijación y durante la exploración y se compararon estadísticamente usando permutaciones. La figura 13A muestra el ERP promedio para los electrodos de la línea media FCz, Pz y Oz durante las fijaciones (en negro;  $n= 611$ ) y durante la exploración de imágenes (en rojo;  $n= 2736$ ) en el periodo comprendido entre -250 ms y 400 ms. El ERP promedio mostró perfiles muy similares, aunque los potenciales asociados a los microsacádicos durante la exploración de imágenes fueron de mayor amplitud. En el ERP se pudieron diferenciar tres potenciales asociados con la ejecución de microsacádicos. Un primer potencial de espiga sacádica cuya amplitud fue mayor en los electrodos parietales que alcanzó el máximo a los  $-16,4 \pm 2,1$  ms y a los  $-16,6 \pm 0,9$  ms durante las fijaciones y las exploraciones, respectivamente. Un segundo potencial, de polaridad positiva a nivel occipital y negativa a nivel fronto-central, que alcanzó su máxima amplitud a nivel occipital a los  $106,3 \pm 17,5$  ms durante las fijaciones y a los  $98,5 \pm 8,8$  ms durante la exploración de imágenes. Se observó un tercer potencial positivo, de localización occipital, que fue exclusivo en los microsacádicos durante las fijaciones y que alcanzó su máxima amplitud a los  $197,7 \pm 42,2$  ms. Se compararon estadísticamente los tres periodos en los que tuvieron lugar estos potenciales (Fig. 13B) pero no se encontraron diferencias estadísticas a nivel cortical entre los microsacádicos realizados durante las fijaciones y durante la exploración de las imágenes.



## RESULTADOS



**Figura 13. Potenciales relacionados al evento (ERP) y comparación estadística de los mapas de voltaje asociados a los movimientos oculares microsacádicos durante los periodos de fijación y durante la exploración de las imágenes.** En A se muestra el ERP promedio asociado a microsacádicos durante la fijación (en negro) y microsacádicos durante la exploración de imágenes (en rojo) para los electrodos de la línea media FCz, Pz y Oz durante el periodo de tiempo comprendido entre los -250 ms y los 400 ms con respecto al momento de velocidad máxima del movimiento ocular (indicado por la línea negra vertical). La línea negra horizontal representa el valor de la línea base. La calibración y la polaridad del voltaje se muestran en cada figura. En B se muestra la topografía del voltaje asociado a los microsacádicos durante la fijación (MIC-FIJ, primera columna) y a los microsacádicos durante la exploración de imágenes (MIC-IMAG, segunda columna) en los tres periodos de tiempo marcados. En la tercera columna los puntos rojos indican los electrodos que mostraron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). La barra de color indica en rojo los valores de voltaje positivo y en azul los valores de voltaje negativo. Para observar más claramente la localización de las zonas activas la escala de color se ha ajustado a los valores de voltaje en cada periodo de tiempo.



## RESULTADOS

---

### ***4.1.2.1.2 Microsacádicos y macrosacádicos durante la exploración de imágenes***

La figura 14A muestra el ERP promedio en los electrodos FCz, Pz y Oz durante el periodo comprendido entre -250 y 400 ms. Los potenciales postsacádicos que ocurrieron tras los movimientos macrosacádicos (en azul) fueron de mayor amplitud. Durante el periodo previo al movimiento, 50 ms antes del pico de velocidad del movimiento, comenzó a desarrollarse un potencial presacádico negativo a nivel occipital. El potencial de espiga sacádica alcanzó la amplitud máxima a nivel parietal a los  $-16,6 \pm 0,9$  ms y  $-19,5 \pm 1,0$  ms, para los movimientos microsacádicos y macrosacádicos, respectivamente. A nivel occipital destacó un potencial positivo cuya mayor amplitud se alcanzó a los  $98,5 \pm 8,8$  ms tras los microsacádicos y a los  $99,8 \pm 7,7$  ms tras los macrosacádicos. También destacó un segundo potencial positivo, de localización parietal, que alcanzó el máximo de amplitud a los  $202,4 \pm 32,8$  ms tras los movimientos macrosacádicos.

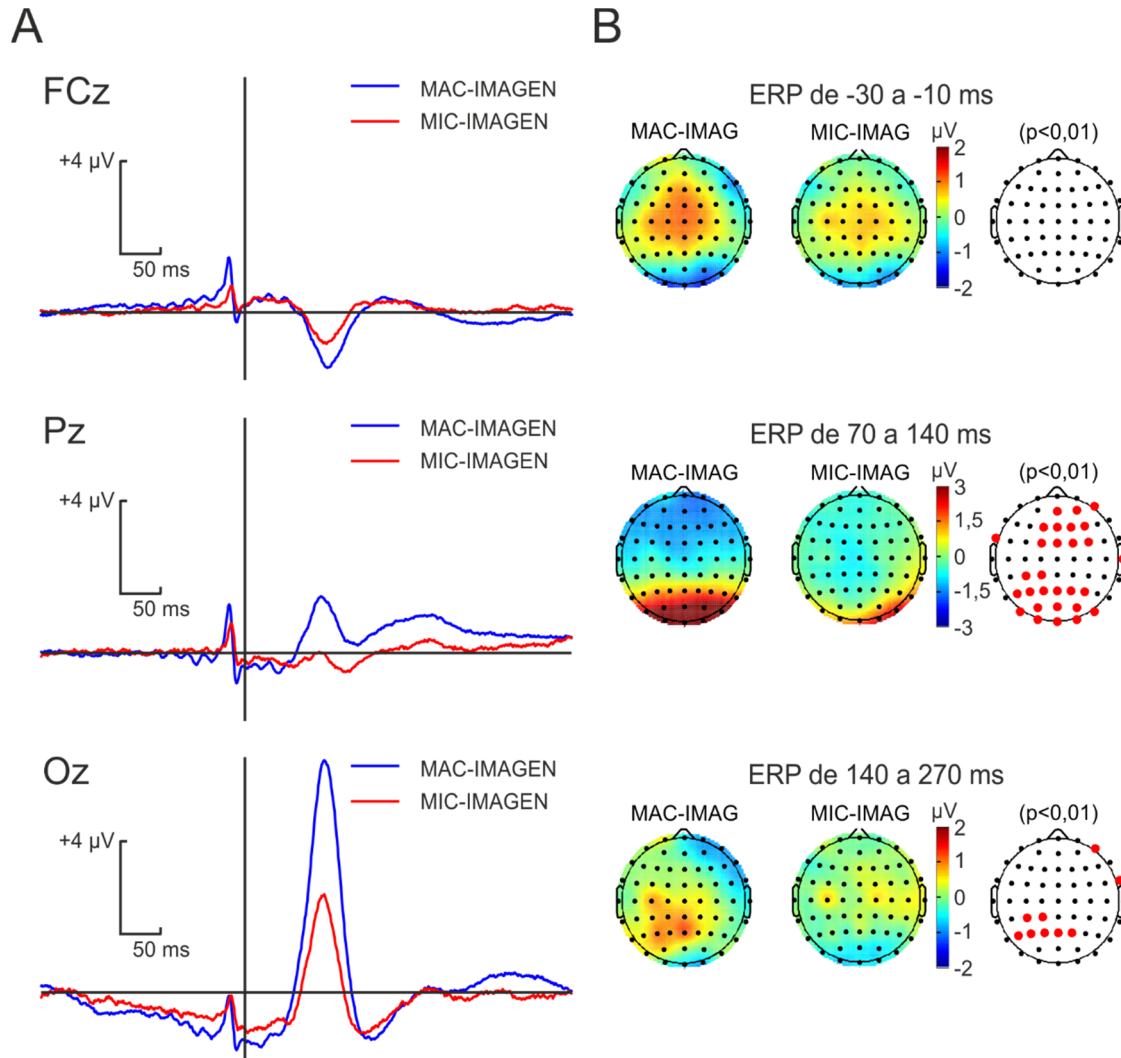
La figura 14B muestra la topografía del voltaje durante los dos tipos de movimientos (macrosacádicos en la primera columna y microsacádicos en la segunda columna) y las diferencias estadísticas (tercera columna) en los periodos comprendidos entre -30 y -10 ms (primera fila), entre 70 y 140 ms (segunda fila) y entre 140 y 270 ms (tercera fila). En el periodo previo al movimiento hubo una activación centro-parietal similar durante ambos tipos de movimiento. Entre los 70 y los 140 ms tras el movimiento, hubo una positividad parieto-occipital y una negatividad frontal que fueron mayores durante los macrosacádicos, de modo que las diferencias se localizaron a nivel parieto-occipital y frontal. Entre los 140 y los 270 ms se obtuvo una positividad parietal que solo fue significativa tras los movimientos macrosacádicos.

### ***4.1.2.2 Dinámica espectral***

El análisis de la dinámica espectral se realizó, para cada sujeto y tipo de movimiento, en cada electrodo y ensayo a ensayo, usando una modificación de la wavelet de Morlet que utilizó 1 ciclo para las frecuencias más bajas y hasta 17 ciclos para las más altas. Los umbrales de significación respecto a la línea base para el análisis de ERSP e ITC se calcularon mediante remuestreo (bootstrap,  $p < 0,01$ ). Para el análisis, la línea base se calculó para el periodo entre -250 y -200 ms, y el remuestreo se repitió 200 veces (Makeig y col., 2002). Posteriormente se realizó el análisis para el grupo de sujetos en cada tarea. Los resultados obtenidos para los análisis de ERSP e ITC se

## RESULTADOS

compararon, según el tipo de movimiento, en cada electrodo mediante permutaciones ( $p < 0,01$ ) realizando la corrección para comparaciones múltiples y controlando la proporción de falsos positivos mediante FDR.



**Figura 14. Potenciales relacionados al evento (ERP) y comparación estadística de los mapas de voltaje asociados a los movimientos oculares microsacádicos y macrosacádicos durante la exploración de las imágenes.** Siguiendo el mismo esquema que la figura 13, en A se muestra el ERP asociado a los movimientos macrosacádicos (en azul,  $n = 4432$ ) y a los microsacádicos (en rojo,  $n = 2736$ ) para tres electrodos de la línea media y en B se muestra la topografía del voltaje asociado a los macrosacádicos (MAC-IMAG, primera columna) y a los microsacádicos durante la exploración de imágenes (MIC-IMAG, segunda columna). Para observar más claramente la localización de las zonas activas la escala de color se ajusta a los valores de voltaje en cada periodo de tiempo.

## RESULTADOS

---

### *4.1.2.2.1 Dinámica espectral asociada a los microsacádicos y macrosacádicos durante la exploración de imágenes*

La figura 15 muestra, para los electrodos de la línea media FCz, Pz y Oz, los resultados del análisis de ERSP (fila superior en cada electrodo) e ITC (fila inferior en cada electrodo) sincronizados por los movimientos macrosacádicos (primera columna) y microsacádicos (segunda columna). Superpuesto en cada electrodo se muestra el ERP promedio. En Pz se muestra, además, en la columna de macrosacádicos, la distribución temporal de macrosacádicos sincronizados por los macrosacádicos. Igualmente, en la columna de microsacádicos se muestra la distribución temporal de microsacádicos sincronizados por los microsacádicos.

Tanto para macrosacádicos como microsacádicos el análisis de frecuencia mostró dos bandas principales de activación: una de 3-20 Hz y otra en el rango de gamma.

La actividad de 3-20 Hz siguió un patrón temporal similar en ambos tipos de movimiento. Destacó un aumento de potencia espectral entre los 50 y los 150 ms a nivel fronto-central y parieto-occipital. A nivel parieto-occipital, además, hubo una disminución de potencia espectral en este rango durante los periodos de -100 a 50 ms y de 150 a 300 ms.

En el rango gamma destacó un aumento de potencia espectral de 30-80 Hz durante el periodo de -50 a 0 ms que coincidió con el potencial de espiga sacádica y cuya magnitud fue mayor a nivel parietal. De 50 a 120 ms se observó una disminución de potencia espectral en el rango de 70-80 Hz que coincidió con la onda lambda. De 170 a 300 ms se produjo un nuevo aumento de potencia espectral en la banda gamma que coincidió con el incremento de la probabilidad de micromovimientos (Fig. 15B).

A nivel de ITC se diferenciaron dos componentes claros para los macrosacádicos. Uno de 30-80 Hz coincidente con el potencial de espiga sacádica de mayor magnitud a nivel parietal y otro de 3-20 Hz y de mayor magnitud a nivel occipital en el periodo de 50-200 ms coincidiendo con los potenciales postsacádicos.

El análisis estadístico mostró diferencias significativas a nivel de ERSP en el rango de 3-20 Hz (Fig. 16A) durante el periodo de 50 a 150 ms donde el aumento de potencia espectral fue mayor a nivel parieto-occipital para los macrosacádicos. Durante

## RESULTADOS

---

el periodo de 150 a 300 ms en este mismo rango la disminución de potencia espectral también fue de mayor magnitud para los macrosacádicos a nivel parieto-occipital.

En el rango de 30-80 Hz (Fig. 16B) el aumento de potencia espectral de -50 a 0 ms fue mayor para los macrosacádicos a nivel centro-parietal. En los otros dos periodos de tiempo analizados (de 50 a 120 ms y de 170 a 300 ms) no se encontraron diferencias en el rango de 30-80 Hz ni de 70-80 Hz.

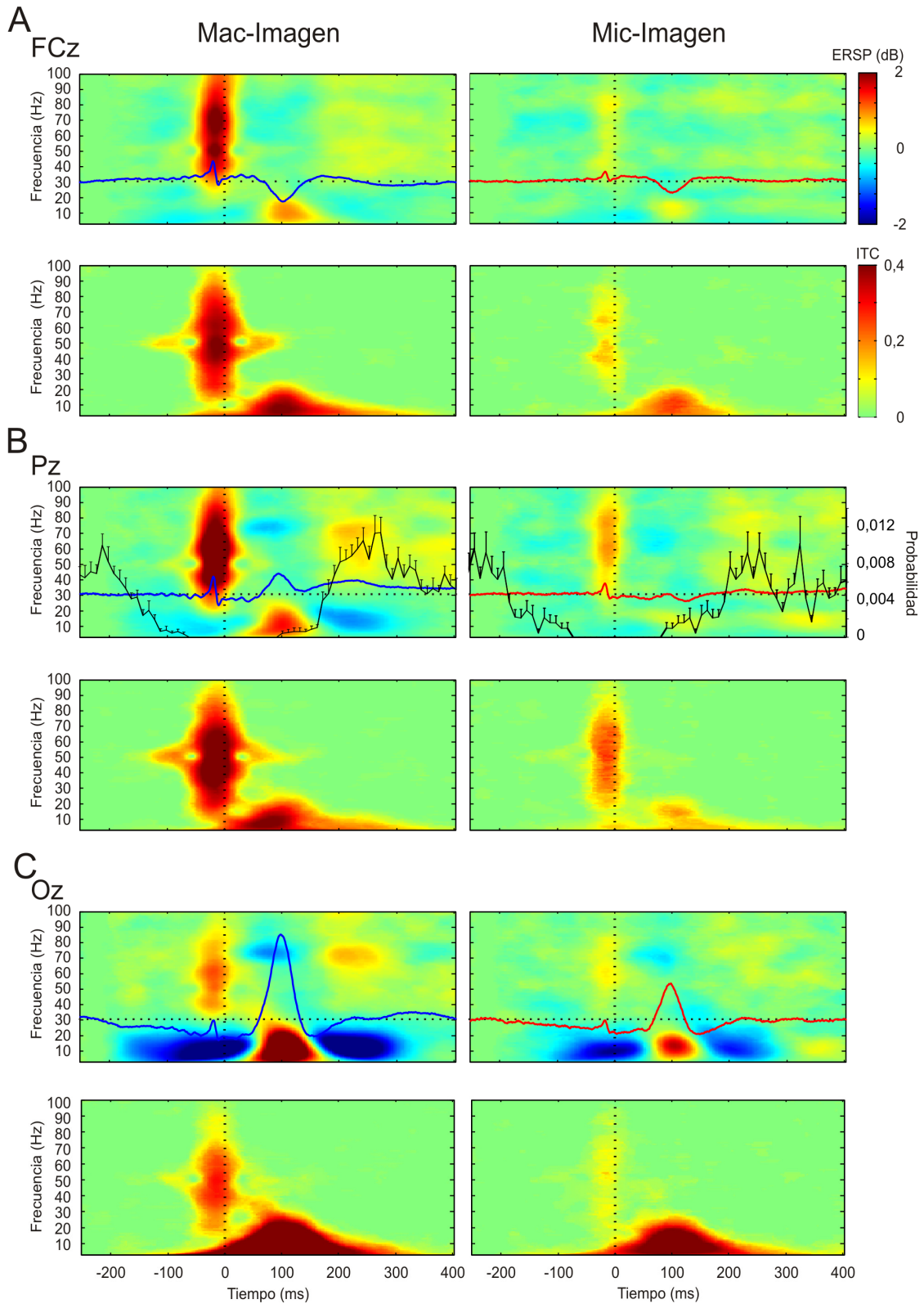
Las diferencias estadísticas a nivel de ITC abarcaron el rango de 3-20 Hz durante el periodo de 50 a 150 ms (Fig. 16C). El ITC fue mayor para los macrosacádicos a nivel fronto-central y parieto-occipital. En el rango de 30-80 Hz durante el periodo de -50 a 0 ms (Fig. 16D) el ITC fue mayor para los macrosacádicos a nivel centro-parietal.

Las diferencias encontradas a nivel cortical, en cuanto al tamaño del sacádico durante la exploración de imágenes, fueron diferencias de magnitud siendo siempre la actividad de mayor magnitud la asociada al macrosacádico.

#### ***4.1.2.2.2 Dinámica espectral asociada a los microsacádicos***

No se encontraron diferencias a nivel cortical en la generación de microsacádicos entre distintas demandas de la tarea visual: fijación sobre la X o exploración libre de imágenes.

## RESULTADOS



**Figura 15. Potencia espectral relacionada al evento (ERSP) y coherencia entre ensayos (ITC) asociado a los movimientos oculares macrosacádicos y microsacádicos durante la exploración visual de imágenes.** Para los electrodos de la línea media FCz (A), Pz (B) y Oz (C) se muestran los resultados del análisis de ERSP (A-C, fila superior) respecto a línea base (-250 ms hasta -200 ms) y del análisis de ITC (A-C, fila inferior). En color distinto del verde se muestran las actividades significativas

## RESULTADOS

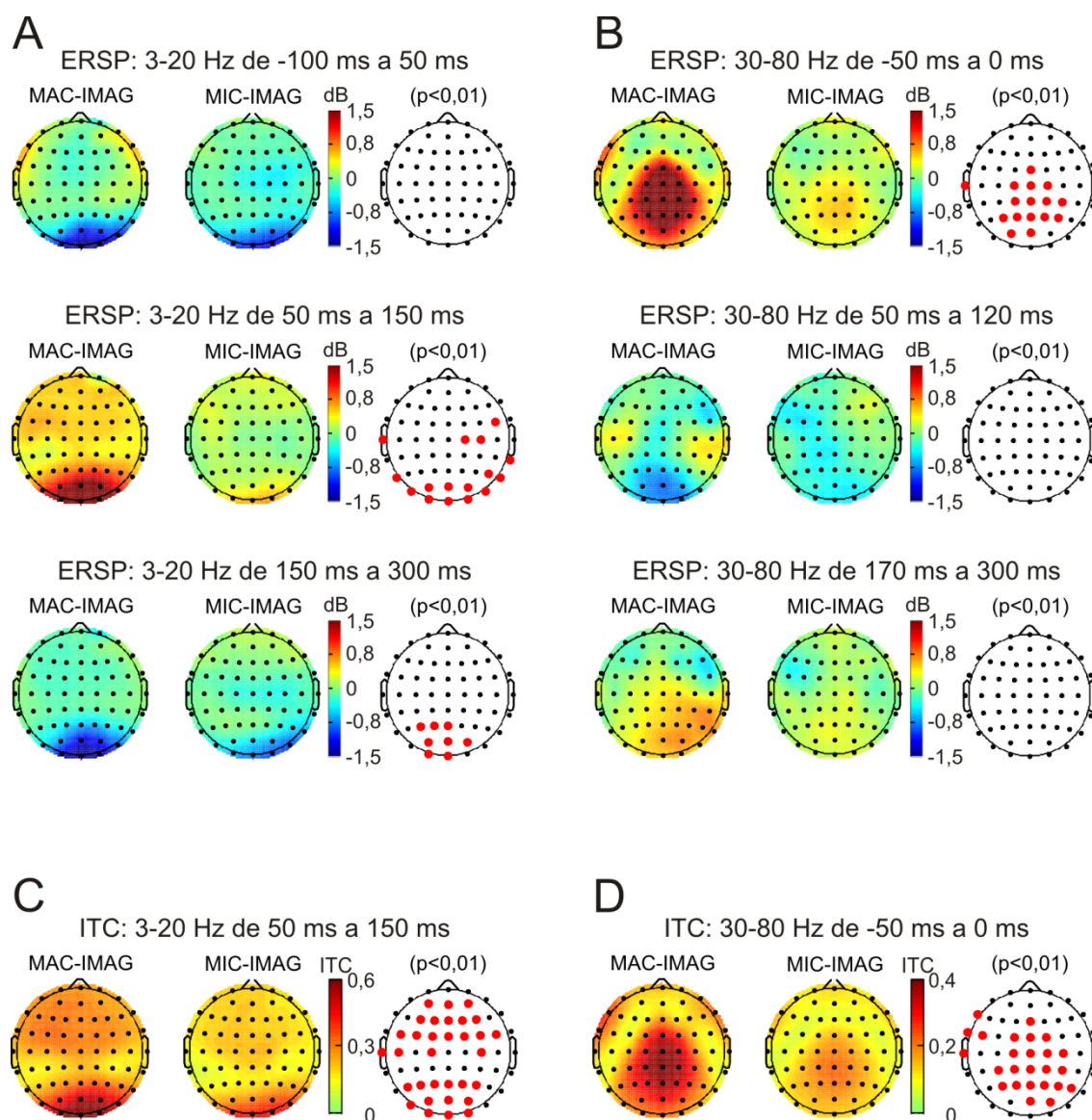
---

(bootstrap  $p < 0,01$ ). La línea vertical discontinua en negro marca el momento de velocidad máxima del movimiento ocular utilizado como sincronizador. Las líneas gruesas en azul y rojo marcan en cada electrodo el ERP promedio asociado al movimiento macrosacádico y al microsacádico, respectivamente, durante la exploración de imágenes. En Pz se muestra la distribución temporal de la probabilidad media y error estándar de ejecución de microsacádicos respecto de un macrosacádico (primera columna) y de microsacádicos respecto de microsacádicos (segunda columna). Para el análisis del ERSP los colores cálidos indican aumentos de potencia espectral relacionados al evento y los colores fríos indican disminuciones de potencia espectral relacionadas al evento. Para el análisis de ITC, los colores cálidos indican incrementos en la coherencia de fase a través de los ensayos.

El hecho de no encontrar diferencias durante la ejecución de los microsacádicos para las fijaciones y para la exploración de imágenes, junto con el hecho de que las diferencias encontradas entre microsacádicos y macrosacádicos fueran diferencias exclusivamente en amplitud sugiere a que ambos tipos de movimientos son generados y controlados, de forma similar, a nivel cortical.



## RESULTADOS



**Figura 16. Distribución topográfica de la potencia espectral relacionada al evento (ERSP) y de la coherencia entre ensayos (ITC) en distintas bandas de frecuencia para los movimientos oculares sacádicos durante la exploración de imágenes.** En A se muestra el ERSP asociado a macrosacádicos (MAC, primera columna) y microsacádicos (MIC, segunda columna) así como las diferencias estadísticas (tercera columna). Se muestran los resultados del ERSP para la banda de 3-20 Hz en los periodos de tiempo indicados. De 50 a 150 ms los macrosacádicos se asociaron con un mayor ERS a nivel parieto-occipital y fronto-central lateralizado hacia el hemisferio derecho. De 150 a 300 ms se observó un ERD parieto-occipital en los dos tipos de movimientos oculares, aunque fue mayor para los macrosacádicos. En B se muestran los resultados del ERSP en la banda de 30-80 Hz para los periodos de tiempo indicados. Durante el periodo de tiempo de -50 a 0 ms se observó un mayor ERS en la banda de 30-80 Hz asociado a los movimientos macrosacádicos y que se localizó en la corteza fronto-central y parieto-occipital. En C se muestra el ITC asociado a los movimientos oculares macrosacádicos (primera columna) y microsacádicos (segunda columna) así como las diferencias estadísticas (tercera columna) en el rango de frecuencia de 3 a 20 durante el periodo de tiempo comprendido entre los 50 y los 150 ms, las diferencias fueron fronto-

## RESULTADOS

---

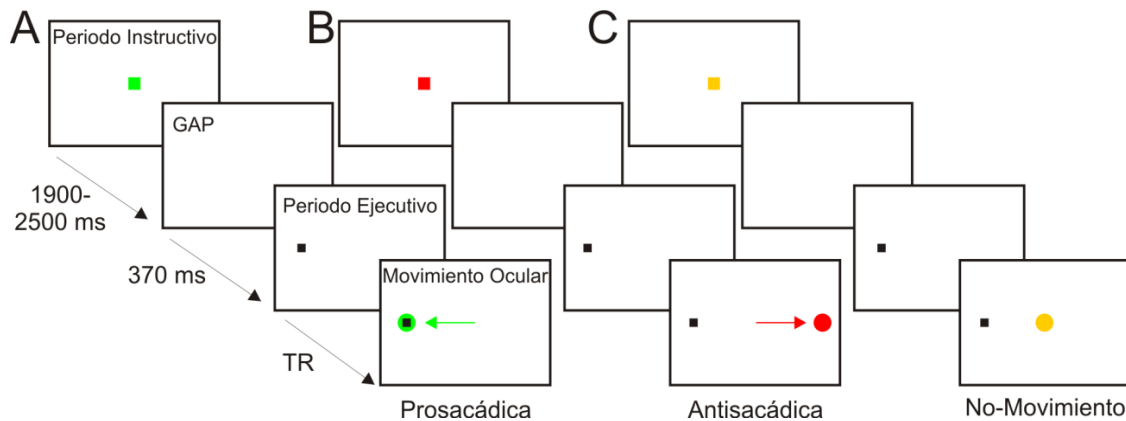
centrales y parieto-occipitales. En D se muestra el ITC para el rango de frecuencia de 30-80 Hz durante los últimos 50 ms antes de la ejecución del movimiento, las diferencias se localizaron en la corteza fronto-centro-parietal. En ambas bandas de frecuencia la coherencia entre ensayos fue mayor para los movimientos macrosacádicos. Los puntos rojos en la tercera columna indican los electrodos que mostraron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). Para el análisis de ERSP los colores cálidos denotan aumentos de potencia espectral y los colores fríos, disminuciones. En el análisis de ITC los aumentos de coherencia se acercan a 1 (colores cálidos) marcando el 0 la ausencia total de coherencia entre ensayos.

### ***4.2 Bloque mixto de tareas oculomotoras***

Este paradigma experimental incluyó tres tareas oculomotoras que se desarrollaron en un bloque único. La prueba comenzó con un test de calibración de los movimientos oculares en el plano horizontal tras el que apareció el aviso “Preparados” que indicó al sujeto el inicio del experimento. Cada ensayo comenzó con la presentación de un punto de color (0,7 cm de lado) sobre fondo blanco que permaneció visible en el centro de la pantalla durante un tiempo aleatorio entre 1900 y 2500 ms (Fig. 17). Al periodo en el que estuvo presente el punto de color se le denominó Periodo Instructivo. El color del punto fue la clave que indicó al sujeto el tipo de tarea a realizar, de modo que los colores verde (Fig. 17A), rojo (Fig. 17B) o amarillo (Fig. 17C) indicaron que se debía realizar una tarea Antisacádica, Prosacádica o de No Movimiento, respectivamente. En la tarea Prosacádica, el sujeto debió mirar al lugar donde apareció la diana visual; en la Antisacádica debió mirar al lado opuesto a aquel por donde apareció la diana; y, en la de No Movimiento, debió ignorar la diana y mantener la mirada sobre el centro de la pantalla. En cada bloque experimental, el orden en que apareció cada tipo de tarea fue aleatorio. Transcurrido el Periodo Instructivo, el punto de color central desapareció durante 370 ms, lo que se denominó Periodo Gap, e inmediatamente apareció una diana periférica de color negro (0,35 cm de lado). Esta diana apareció a 9,1 cm del centro de la pantalla, por la derecha o por la izquierda de forma aleatoria, y marcó el inicio del que denominamos Periodo Ejecutivo. La diana se mantuvo en pantalla durante 1 s. Cada tipo de tarea comprendió 80 ensayos, de modo que 40 dianas aparecieron por la derecha y 40 por la izquierda. De este modo, las tres tareas comprendieron un total de 240 ensayos.



## RESULTADOS



**Figura 17. Diseño experimental.** Cada sesión de registro comprendió un total de 240 ensayos prosacádicos (A), antisacádicos (B) y de No Movimiento entremezclados de forma aleatoria. Cada ensayo comprendió un Periodo Instructivo de tiempo variable (1900-2500ms) en el que un cuadrado de color en posición central sobre fondo blanco identificó el tipo de tarea a realizar (verde para la tarea Prosacádica, rojo para la Antisacádica y amarillo para la de No Movimiento). El cuadrado de color desapareció durante 370 ms (Periodo Gap) y un punto negro apareció aleatoriamente a 8 grados a la izquierda o a la derecha del centro de la pantalla, indicando el inicio del Periodo Ejecutivo. A los sujetos se les indicó que ejecutaran los movimientos oculares tras la aparición del punto negro con tiempos de reacción (TR) lo más cortos posibles. Las flechas de color indican la dirección correcta del movimiento ocular en cada tarea y el círculo, la posición final apropiada de los ojos.

### 4.2.1 Movimientos oculares sacádicos

#### 4.2.1.1 Análisis comportamental

Para este tipo de prueba, el análisis incluyó, para las tres tareas, el porcentaje de sacádicos erróneos: adelantos, retrasos, comisiones y errores de dirección; y, además, para las tareas Prosacádica y Antisacádica el análisis de los tiempos de reacción y de la ganancia del movimiento sacádico.

##### 4.2.1.1.1 Porcentaje de errores

Todos los sujetos realizaron las tareas hábilmente, de modo que las respuestas correctas representaron un porcentaje de  $87,9 \pm 7,7$ . El porcentaje total de errores fue de un  $19,2 \pm 11,6$  % para la tarea Antisacádica, un  $13,2 \pm 10,1$  % para la Prosacádica y de un  $3,9 \pm 4,6$  % para la de No Movimiento (test ANOVA,  $p < 0,01$ ). El test de comparaciones múltiples mostró que las diferencias se encontraron entre las tareas Antisacádica y de No Movimiento y entre la Prosacádica y de No Movimiento (Bonferroni,  $p < 0,01$ ). No se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de errores totales entre las tareas Antisacádica y Prosacádica. Las principales diferencias se

## RESULTADOS

---

debieron a los errores de dirección en las tareas Antisacádica ( $11,4 \pm 7,7 \%$ ) y Prosacádica ( $2,3 \pm 2,8 \%$ ) (Wilcoxon,  $p < 0,01$ ) (Fig. 18A). También se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de respuestas anticipadas ( $< 100$  ms) entre las tareas Prosacádica ( $6,0 \pm 8,2 \%$ ) y Antisacádica ( $3,9 \pm 6,6 \%$ ) (Wilcoxon,  $p < 0,05$ ) (Fig. 18B). Finalmente, los errores de comisión (definidos como la ausencia de movimientos en el caso de las tareas Prosacádica y Antisacádica, y como movimiento sacádico en el caso de la tarea de No Movimiento) fueron significativamente mayores en las tareas de No Movimiento ( $3,7 \pm 4,6 \%$ ) que en las tareas Antisacádica ( $1,3 \pm 1,9 \%$ ) y Prosacádica ( $0,5 \pm 0,7 \%$ ) (Wilcoxon,  $p < 0,05$ ) (Fig. 18C).

### ***4.2.1.1.2 Tiempos de reacción***

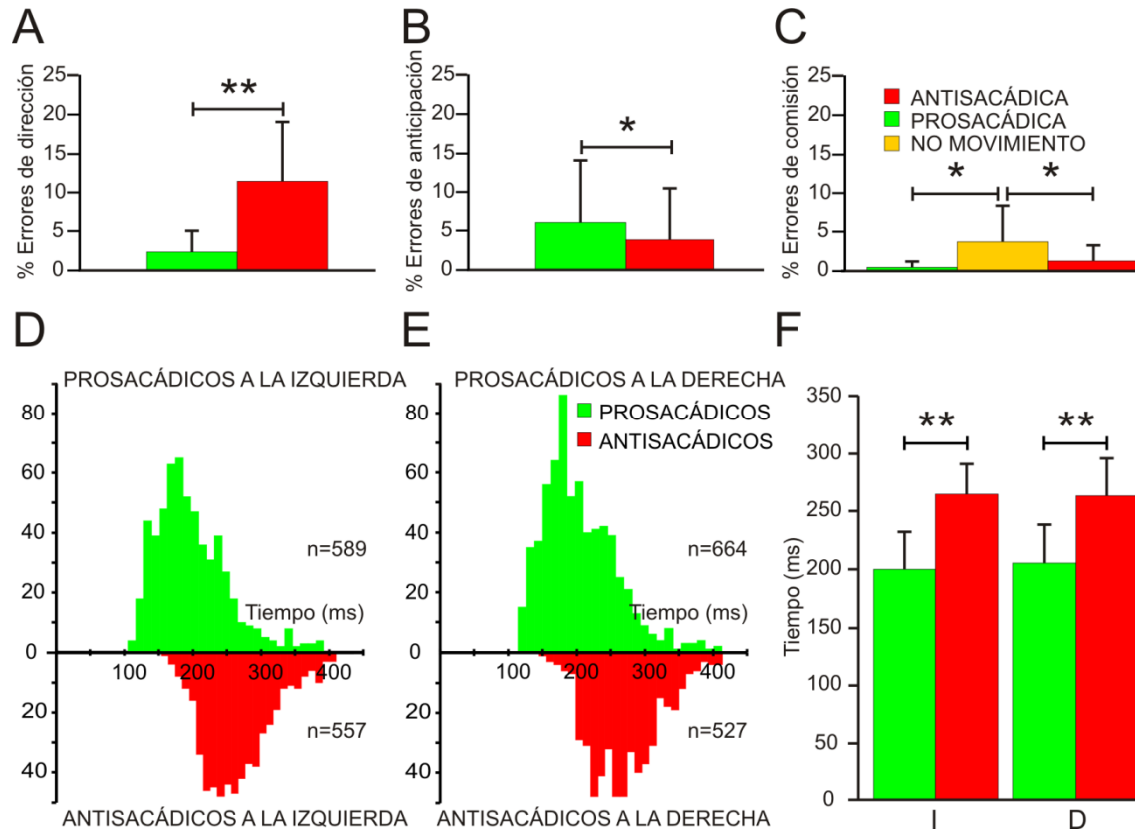
Las figuras 18D y 18E muestran las distribuciones de los tiempos de reacción de los movimientos sacádicos durante la tarea Prosacádica (en verde) y la Antisacádica (en rojo) a la izquierda y a la derecha, respectivamente. Como se puede apreciar en la figura, los tiempos de reacción fueron menores en la tarea Prosacádica ( $202,5 \pm 31,9$  ms) que en la Antisacádica ( $263,8 \pm 28,7$  ms) (ANOVA,  $p < 0,01$ ) (Fig. 18F). Dentro de cada tarea se separaron los movimientos hacia la izquierda de los movimientos hacia la derecha y se compararon los tiempos de reacción. No se encontraron diferencias en los tiempos de reacción dentro de cada tarea según la dirección del movimiento.

### ***4.2.1.1.3 Amplitud y Ganancia***

Con respecto al tamaño de los movimientos oculares sacádicos, se calculó, para cada sujeto, la amplitud del primer sacádico durante las tareas Antisacádica y Prosacádica. A partir de estos datos se obtuvo la amplitud media para el primer movimiento sacádico tras la aparición de la diana periférica en las dos tareas y se observó que la amplitud media para los sacádicos realizados durante la tarea Antisacádica ( $8,3 \pm 1,2^\circ$ ) fue significativamente mayor que para los sacádicos durante la tarea Prosacádica ( $7,5 \pm 0,4^\circ$ ) (ANOVA,  $p < 0,01$ ). En ambas tareas, la ganancia media del primer sacádico fue de  $1,0 \pm 0,0$  y de  $1,1 \pm 0,2$  para las tareas Prosacádica y Antisacádica, respectivamente. En el caso de la tarea Antisacádica, aunque no hubo una diana a la que dirigir el sacádico, el análisis de la ganancia sirvió para evaluar la aptitud del sujeto en la tarea, no sólo desde el punto de vista de ejecución de la regla dada (mirar hacia el lado opuesto), sino también para el posterior análisis en relación con la actividad electroencefalográfica (ver más adelante). El análisis estadístico mostró que la

## RESULTADOS

ganancia de los movimientos oculares sacádicos en la tarea Antisacádica fue significativamente mayor que la de los movimientos en la tarea Prosacádica (Wilcoxon para muestras relacionadas,  $p < 0,01$ ).



**Figura 18. Errores de ejecución y latencias sacádicas de los movimientos oculares prosacádicos y antisacádicos.** Porcentaje de errores de dirección (A), anticipación (B) y comisión (C) durante las tareas Prosacádica (verde), Antisacádica (rojo) y de No Movimiento (amarillo). En D y E se muestran los histogramas de latencia sacádica para los movimientos oculares prosacádicos (arriba, verde) y antisacádicos (abajo, rojo) dirigidos hacia la izquierda (D) y hacia la derecha (E). En F se muestra la latencia sacádica promedio y la desviación estándar de los movimientos oculares prosacádicos (verde) y antisacádicos (rojo) dirigidos hacia la izquierda (I) y hacia la derecha (D). Los asteriscos indican el nivel de significación de las diferencias estadísticas: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ .

### 4.2.1.2 Análisis paramétrico y de la cinética de los movimientos oculares sacádicos

Una vez detectados los movimientos oculares sacádicos y extraídos los datos de amplitud, velocidad máxima, duración y tiempo en alcanzar la velocidad máxima para cada uno de ellos, se procedió a obtener las relaciones de amplitud-velocidad máxima y amplitud-duración, así como las distribuciones de las amplitudes, velocidades máximas y duraciones de los movimientos oculares en cada tarea para el conjunto de todos los sujetos. Se analizaron por un lado los microsacádicos y por otro los macrosacádicos.

## RESULTADOS

Las tres tareas mostraron distribuciones muy similares para los movimientos microsacádicos. La principal diferencia se debió al número de microsacádicos que fue mayor en la tarea de No Movimiento. En las tres tareas, los microsacádicos más frecuentes fueron los de  $0,3^\circ$  y la frecuencia fue decayendo conforme aumentó la amplitud del movimiento. Los movimientos más frecuentes presentaron una velocidad máxima de  $30^\circ/\text{s}$  y el tiempo en alcanzar la velocidad máxima fue de 9 ms. La duración más frecuente de los microsacádicos fue de 20 ms. La tabla 2 muestra los valores medios de los parámetros analizados.

	PRO	ANT	NM
<b>Amplitud (<math>^\circ</math>)</b>	$0,46 \pm 0,19$	$0,47 \pm 0,20$	$0,45 \pm 0,18$
<b>Velocidad máxima (<math>^\circ/\text{s}</math>)</b>	$40,73 \pm 15,76$	$40,42 \pm 15,48$	$39,59 \pm 16,13$
<b>Tiempo v. max (ms)</b>	$10,00 \pm 3,53$	$10,11 \pm 3,45$	$9,99 \pm 3,52$
<b>Duración (ms)</b>	$19,79 \pm 4,72$	$20,10 \pm 4,54$	$19,93 \pm 4,50$
<b>Número</b>	4024	3110	<b>4357</b>

**Tabla 2.** Promedio y desviación estándar de los parámetros analizados para los microsacádicos durante las tareas Prosacádica (PRO), Antisacádica (ANT) y de No Movimiento (NM).

La figura 19 muestra los resultados para los movimientos macrosacádicos correctos durante las tareas Prosacádica y Antisacádica. Las principales diferencias se debieron al número de sacádicos correctos, que fue menor en la tarea Antisacádica, y a la dispersión de los movimientos, que fue mayor en dicha tarea.

En las tareas Prosacádica y la Antisacádica, la amplitud de los movimientos abarcó el rango de  $1-15^\circ$ , siendo los más frecuentes los movimientos de  $7,8^\circ$  y de  $8,1^\circ$ , para prosacádicos y antisacádicos, respectivamente. La velocidad máxima de los movimientos se dio entre  $70-500^\circ/\text{s}$  (prosacádicos) y  $50-450^\circ/\text{s}$  (antisacádicos) con los más frecuentes en torno a los  $310^\circ/\text{s}$  (prosacádicos) y los  $300^\circ/\text{s}$  (antisacádicos). El tiempo en alcanzar la velocidad máxima estuvo entre los 9-10 y los 40 ms, con la mayoría alrededor de los 17 ms. La duración de los sacádicos varió entre los 13 y los 70 ms (prosacádicos) y los 20-75 ms (antisacádicos) aunque los más frecuentes tuvieron una duración de entre 43-45 ms.

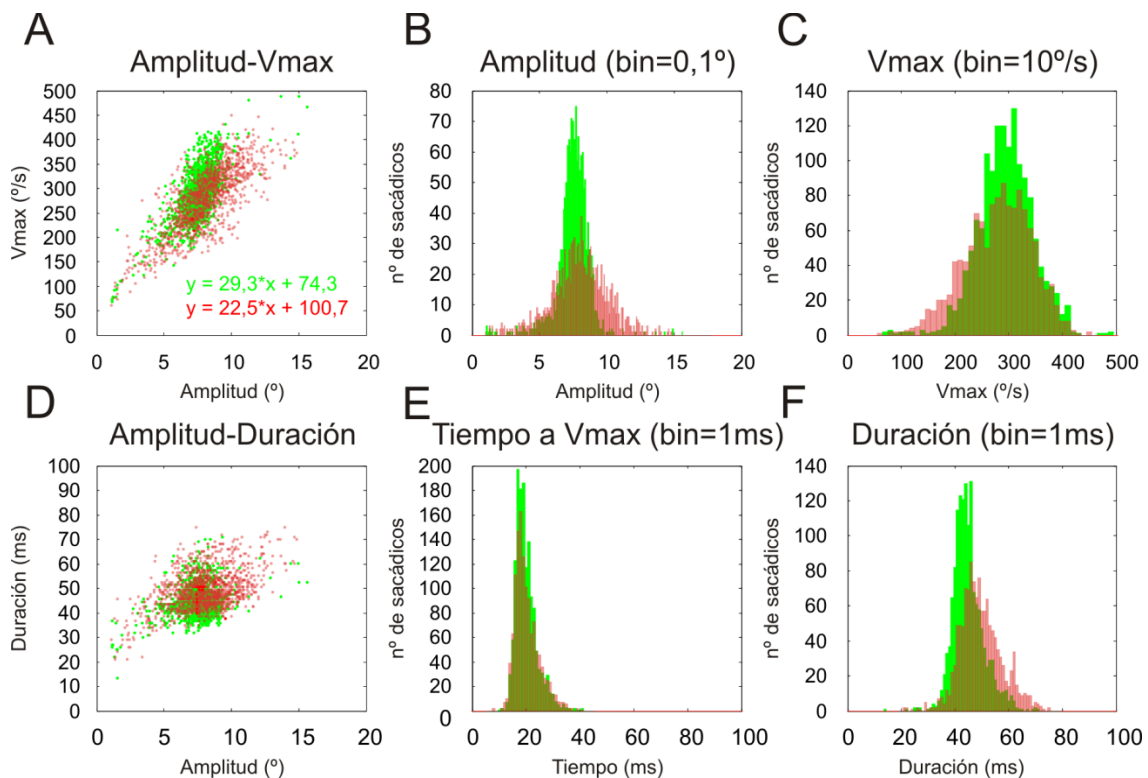
La tabla 3 muestra la media de los parámetros sacádicos analizados en las tareas Prosacádica y Antisacádica.

## RESULTADOS

	PRO	ANT
<b>Amplitud (°)</b>	7,53 ± 0,92	7,96 ± 1,69
<b>Velocidad máxima (°/s)</b>	293,98 ± 33,32	277,65 ± 42,31
<b>Tiempo v. max (ms)</b>	20,21 ± 3,33	20,36 ± 4,06
<b>Duración (ms)</b>	45,09 ± 4,14	49,97 ± 5,83

**Tabla 3.** Promedio y desviación estándar de los parámetros analizados para los macrosacádicos durante las tareas Prosacádica (PRO) y Antisacádica (ANT).

Los prosacádicos fueron, por tanto, más rápidos y de menor duración que los antisacádicos. Los antisacádicos presentaron tiempos similares en alcanzar la velocidad máxima, indicando que la ausencia de diana enlentece la segunda parte del sacádico pero no la primera. Es decir, a los antisacádicos parece que les falta freno (control) y por eso presentan una mayor amplitud.



**Figura 19.** Análisis paramétrico de los movimientos oculares macrosacádicos durante el bloque mixto de tareas oculomotoras. En A-F se muestran, superpuestos, los resultados del análisis para los movimientos oculares macrosacádicos correctos en las tareas Prosacádica (en verde) y Antisacádica (en rojo).

## RESULTADOS

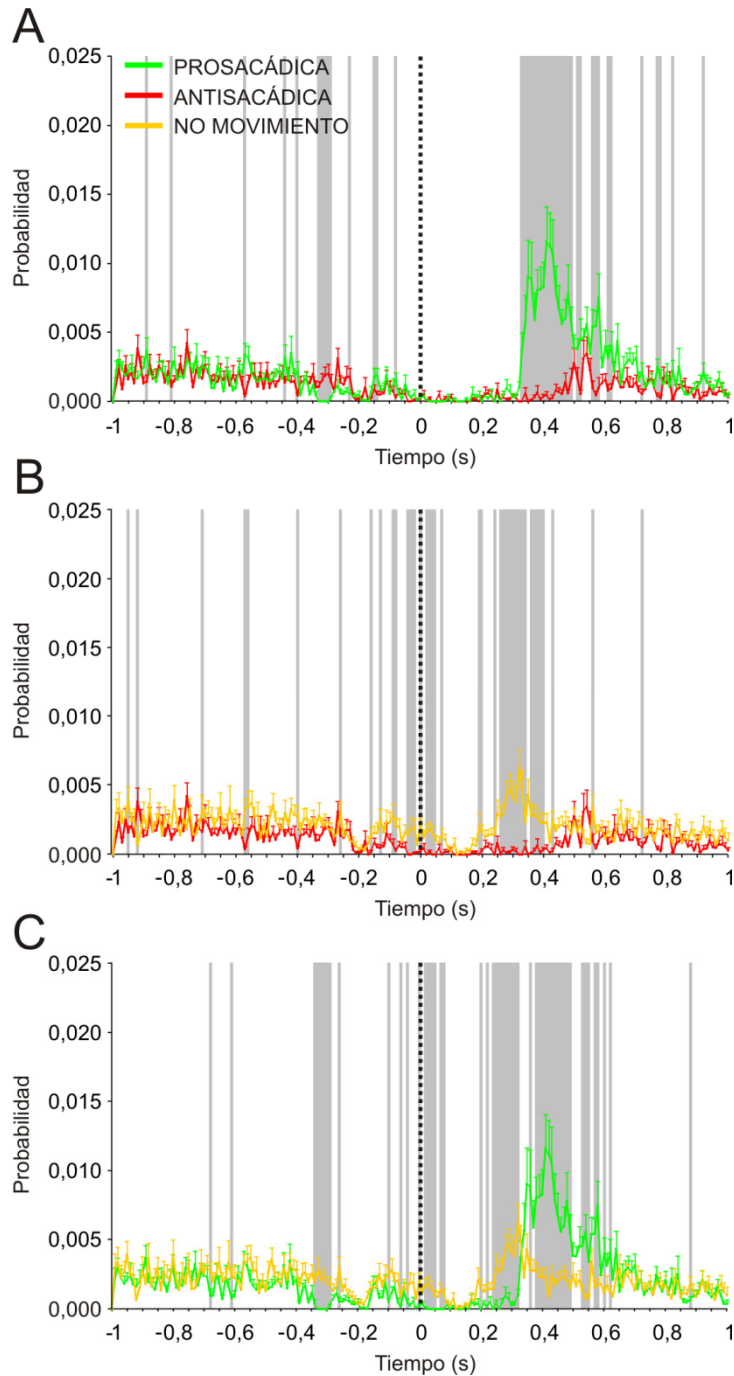
---

### *4.2.1.2.1 Probabilidad de ejecución de los microsacádicos respecto de la diana periférica*

Con el fin de determinar la distribución temporal de microsacádicos y poder comparar entre tareas, se calculó la probabilidad de ejecución de los movimientos oculares microsacádicos en una ventana de 2 segundos, respecto de la diana periférica, en los ensayos correctos. Este tratamiento permitió obtener la distribución de probabilidad para cada sujeto y cada tarea y calcular, después, la probabilidad promedio en cada tarea (Fig. 20). Una vez obtenidas las probabilidades para cada tarea se compararon dos a dos.

En las tres tareas, durante el segundo previo a la aparición de la diana periférica, la probabilidad de ejecución de los microsacádicos fue similar, manteniéndose constante durante casi todo el periodo, salvo por una disminución a -200 ms. Paradójicamente, la tarea Prosacádica se caracterizó, respecto de las otras dos tareas, por la no ocurrencia de microsacádicos en el periodo de tiempo comprendido entre los -330 ms y los -290 ms, es decir, entre 40 y 80 ms después del Gap. Tras la aparición de la diana periférica, durante los primeros 200 ms, la probabilidad fue muy baja en las tres tareas. Sin embargo, a partir de los 200 ms, se comenzó a producir un incremento de la probabilidad de ocurrencia de microsacádicos en la tarea de No Movimiento, que alcanzó el máximo sobre los 300 ms. Un incremento similar, pero de inicio más tardío (300 ms), aunque mucho más abrupto y de mayor magnitud, ocurrió en la tarea Prosacádica, que alcanzó su máximo a los 420 ms. Por el contrario, en la tarea Antisacádica no se produjo ningún incremento en la probabilidad de ejecución de microsacádicos en este periodo, mostrando sólo una leve subida a los 440 ms para alcanzar la probabilidad máxima a los 540 ms.

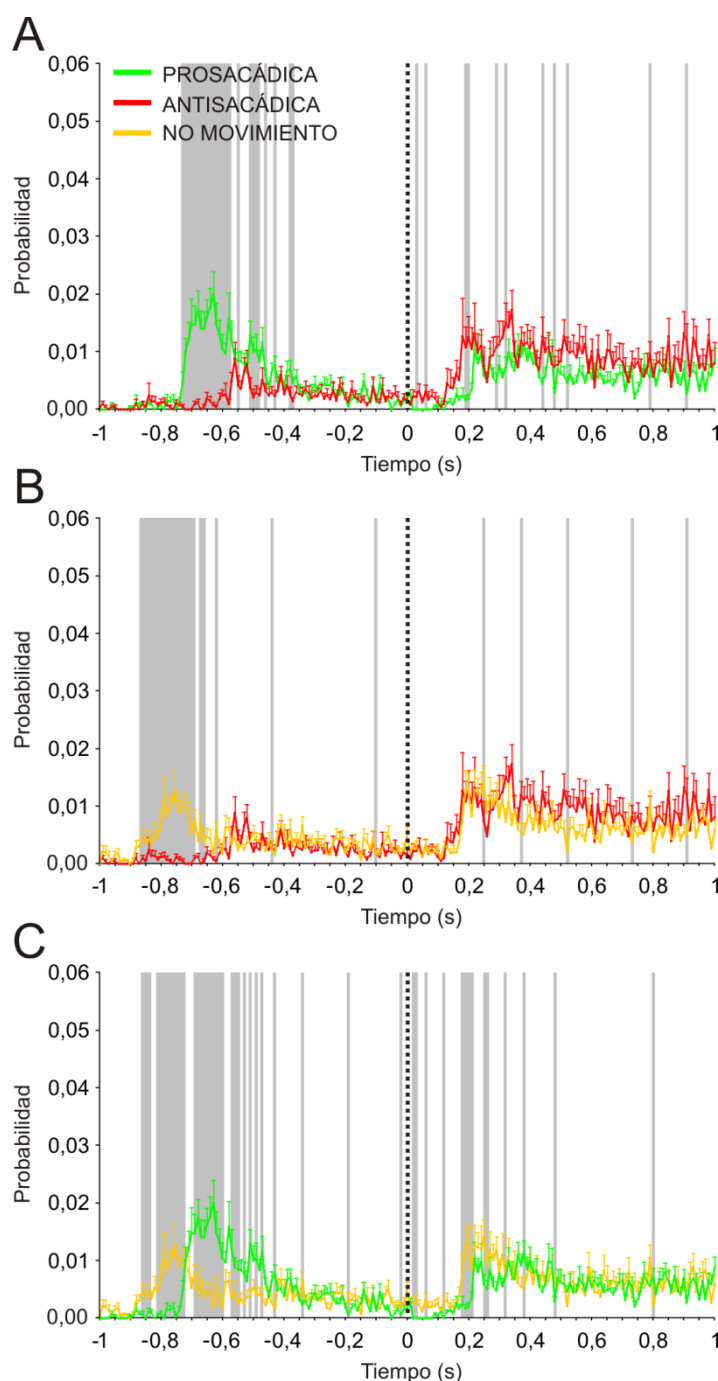
## RESULTADOS



**Figura 20. Distribuciones de probabilidad de ejecución de microsacádicos respecto de la aparición de la diana periférica.** Distribución de probabilidad de microsacádicos un segundo antes y un segundo después de la aparición de la diana periférica (línea negra discontinua) y diferencias estadísticas (sombreado gris,  $p < 0,05$ ) entre las tareas Prosacádica (en verde) y Antisacádica (roja) en A, la Antisacádica y la de No Movimiento (en amarillo) en B, y la Prosacádica y la de No Movimiento en C.

Estos resultados parecen indicar la existencia de una relación entre la ejecución de microsacádicos y el tipo de tarea oculomotora, y más específicamente con el nivel de inhibición oculomotora requerida por la tarea.

## RESULTADOS



**Figura 21. Distribuciones de probabilidad de ejecución de microsacádicos respecto de la aparición del punto de fijación central.** Distribución de probabilidad de microsacádicos un segundo antes y un segundo después de la aparición del punto de fijación central (línea negra discontinua) y diferencias estadísticas (sombreado gris,  $p < 0,05$ ) entre las tareas Prosacádica (en verde) y Antisacádica (roja) en A, la Antisacádica y la de No Movimiento (en amarillo) en B, y la Prosacádica y la de No Movimiento en C.

Aunque no era probable, con estos resultados no se podía descartar si el color del punto de fijación provocaba alguna diferencia en la probabilidad de ejecución de los microsacádicos. Para discriminar este posible efecto, se obtuvo la distribución de probabilidad de los microsacádicos respecto de la aparición del punto de fijación central (Fig. 21) y las diferencias significativas entre tareas (Wilcoxon,  $p < 0,05$ ). Como se puede observar en la figura 21, tras la aparición del punto de fijación central la probabilidad fue similar en todas las tareas, salvo porque en la tarea Antisacádica (trazo



## RESULTADOS

---

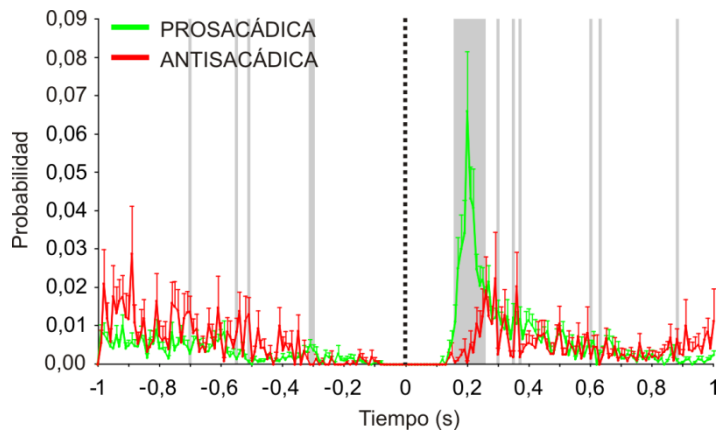
rojo) y en la de No Movimiento (trazo amarillo) los microsacádicos comenzaron antes que en la tarea Prosacádica (trazo verde). Estos resultados indican: i) que el color del punto de fijación central no afectó a la distribución de microsacádicos y ii) que las diferencias encontradas en la distribución de probabilidad de microsacádicos respecto a la diana periférica fueron debidas al tipo de tarea en curso.

### ***4.2.1.2.2 Probabilidad de ejecución de microsacádicos respecto del macrosacádico voluntario***

Para este tipo de análisis se calculó la probabilidad de ejecución de microsacádicos en una ventana de 2 segundos respecto del macrosacádico requerido, según el tipo de tarea oculomotora. Este tipo de análisis permitió realizar una mejor aproximación a la dinámica de ejecución de microsacádicos, pues al utilizar como referencia el momento de ejecución del macrosacádico se evitaron las diferencias impuestas por los diferentes tiempos de reacción de las dos tareas. La figura 22 muestra la comparación de las distribuciones de probabilidad de microsacádicos. Como se puede observar, el comportamiento de ambas distribuciones, previo a la ejecución del macrosacádico, fue similar en ambas tareas, con caídas progresivas de probabilidad entre los -300 y 0 ms. Tras la ejecución del macrosacádico, la probabilidad de ejecución del microsacádico comenzó a aumentar en ambas tareas a los 100 ms, aunque de manera muy abrupta en la tarea Prosacádica, que alcanzó su máximo a los 200 ms. En la tarea Antisacádica, por el contrario, se observó un aumento más lento y tardío que alcanzó su máximo a los 260 ms. Como se puede apreciar en la figura 22 las diferencias significativas ocurrieron en el rango de 150 a 250 ms (barras grises).

En conclusión, la tarea Antisacádica requiere la inhibición del sacádico reflejo hacia la diana y la posterior ejecución del sacádico dirigido en la dirección opuesta. Esta tarea se acompañó de un mayor porcentaje de errores y mayores tiempos de reacción que en la tarea Prosacádica. Estos resultados parecen indicar un mayor grado de dificultad y un mayor nivel de atención en la tarea Antisacádica que, junto con la inhibición del sacádico reflejo, afectó a la producción de microsacádicos, disminuyendo la probabilidad de ejecución de los mismos.

## RESULTADOS



**Figura 22. Distribuciones de probabilidad de ejecución de microsacádicos respecto de sacádico requerido.** Distribución de probabilidad de microsacádicos un segundo antes y un segundo después del sacádico requerido (línea negra discontinua) según la tarea y diferencias estadísticas (sombreado gris,  $p < 0,05$ ) entre las tareas Prosacádica (en verde) y Antisacádica (roja).

### 4.2.2 Actividad EEG

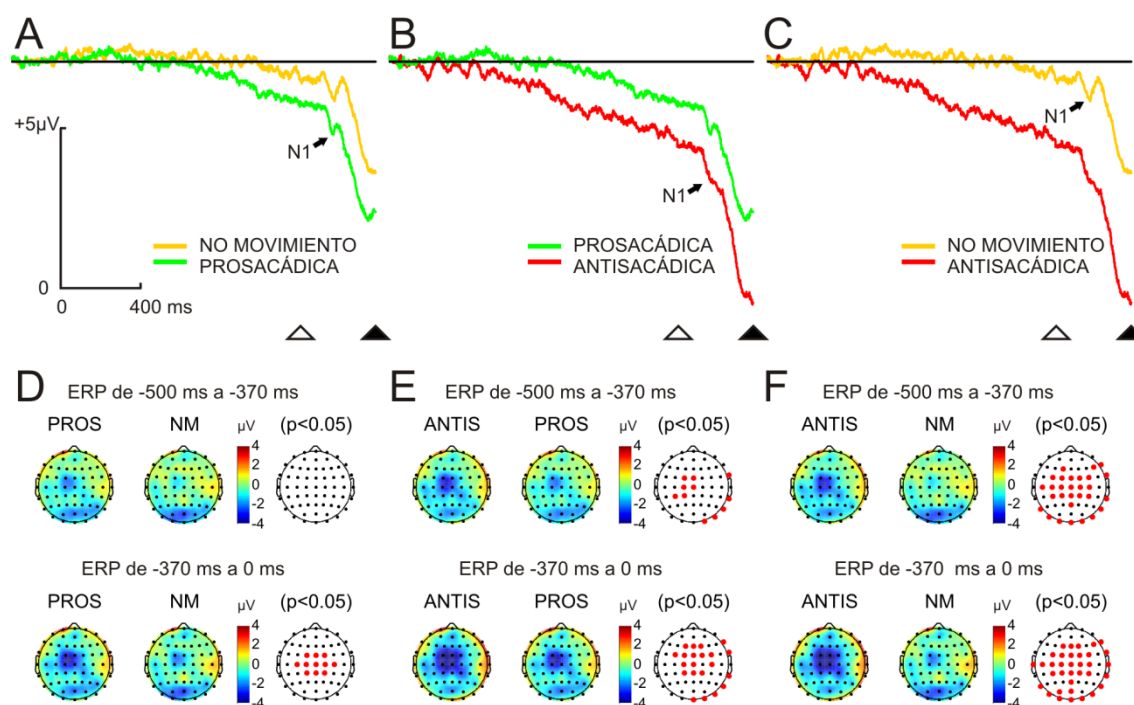
Para el análisis de la actividad cortical durante el bloque mixto, el registro de cada ensayo se subdividió en dos periodos. Al primer periodo se le denominó Periodo Preparatorio y comprendió la mayor parte del Periodo Instructivo y el Periodo Gap, concretamente desde -1800 ms hasta el momento de aparición de la diana periférica. El segundo periodo, calificado como Periodo Ejecutivo, comprendió desde la aparición de la diana periférica hasta la ejecución del movimiento.

#### 4.2.2.1 Periodo Preparatorio

##### 4.2.2.1.1 ERP

Durante el Periodo Instructivo se desarrolló, en las tres tareas, un potencial negativo que fue creciendo lentamente hasta el momento de ocurrencia del Gap, en el que este potencial incrementó su negatividad abruptamente (Fig. 23A-C). La negatividad durante los Periodos Instructivo y Gap mostraron una topografía similar, con una distribución fronto-central y posterior (Fig. 23D-F) y que alcanzó su valor máximo en FCz. Comparativamente entre tareas, la mayor negatividad se alcanzó en la tarea Antisacádica, seguida por la Prosacádica y de la de No Movimiento. Las máximas negatividades se alcanzaron en el electrodo FCz durante el Periodo Gap y ocurrieron a los 290, 330 y 350 ms desde la extinción del punto de fijación central para las tareas Prosacádica, Antisacádica y de No Movimiento, respectivamente. La desaparición de la clave de color (triángulo no relleno en la Fig. 23) indujo un potencial evocado visual, cuyo componente N1 fue visible sobre los trazos promediados.

## RESULTADOS



**Figura 23. Potenciales relacionados al evento (ERP) y comparación estadística de los mapas de voltaje durante el Periodo Preparatorio.** ERP de cada par de tareas en el electrodo FCz durante el Periodo Preparatorio (A-C). El color de los trazos indica el ERP para cada tipo de tarea (verde para Prosacádica, rojo para Antisacádica y amarillo para No Movimiento). Durante el Periodo Instructivo (mientras el punto de fijación central estuvo presente) se desarrolló de forma progresiva un potencial negativo. Durante el Periodo Gap, este potencial negativo incrementó de forma abrupta. La línea negra horizontal representa el valor de la línea base. La negatividad fue mayor en la tarea Prosacádica que en la de No Movimiento (A), en la Antisacádica que en la Prosacádica (B) y en la Antisacádica que en la de No Movimiento (C). La desaparición del punto de fijación central (triángulo blanco) y el inicio de la diana periférica (triángulo negro) están indicados. Nótese el potencial evocado visual (N1) a la desaparición del punto de fijación central (flechas negras). La calibración y la polaridad del voltaje para A-C se indican en A. En D-F, se muestran en las dos primeras columnas las distribuciones topográficas del voltaje y en la tercera columna la comparación estadística entre los mismos pares de tareas mostrados en A-C, durante el último tramo del Periodo Instructivo (fila de arriba) y durante el Periodo Gap (fila de abajo). La negatividad se localizó principalmente a nivel fronto-central. Durante el Periodo Instructivo se encontraron diferencias significativas entre la tarea Antisacádica y la tarea Prosacádica y la de No Movimiento. Durante el Periodo Gap, las diferencias significativas se encontraron entre los tres pares de tareas. Los puntos rojos indican los electrodos que mostraron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). La barra de color indica en rojo los valores de voltaje positivo y en azul los valores de voltaje negativo.

Durante el Periodo Instructivo, entre -500 y -370 ms, respecto de la aparición de la diana periférica (triángulo relleno en la figura 23), se encontraron diferencias de voltaje entre las tareas Antisacádica y Prosacádica en la corteza frontocentral (más

## RESULTADOS

---

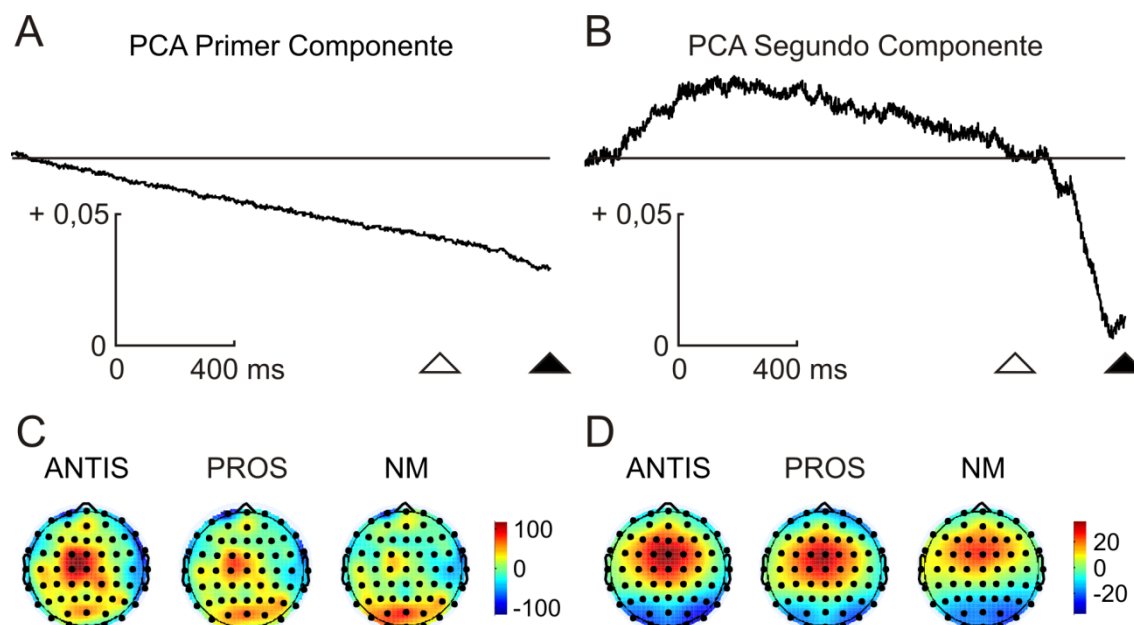
negativo en la tarea Antisacádica) y en la corteza temporo-occipital derecha (más negativo en la tarea Prosacádica que en la Antisacádica) (Fig. 23E, fila superior). Las diferencias en voltaje entre las tareas Antisacádica y de No Movimiento (Fig. 23F, fila superior) también mostraron una localización fronto-central (más negativo en la tarea Antisacádica) y occipito-temporal (más negativo en la de No Movimiento). Por el contrario, no se encontraron diferencias durante el Periodo Instructivo entre las tareas Prosacádica y de No Movimiento (Fig. 23D, fila superior).

Durante el Periodo Gap (-370 a 0 ms), las diferencias se localizaron a nivel fronto-central y fueron significativas para la comparación entre las tres tareas (Fig. 23D-F, fila inferior). El ERP mostró un voltaje más negativo en la tarea Antisacádica que en la Prosacádica, y mayor en la Prosacádica que en la de No Movimiento. Además, también hubo diferencias a nivel occipital entre las tareas Antisacádica y Prosacádica (Fig. 23E) y de No Movimiento (Fig. 23F), siendo el voltaje más negativo en las tareas Prosacádicas y de No Movimiento que en la Antisacádica.

La similitud en la distribución cortical del voltaje durante el Periodo Instructivo y el Gap fue llamativa. Ya que el Gap indujo cambios significativos en los tiempos de respuesta de los sacádicos, parecía razonable esperar más diferencias entre los dos periodos. Para comprobar la posibilidad de que las señales presentes durante el Periodo Instructivo se continuaran también durante el Periodo Gap y pudieran estar enmascarando, en cierta medida, las señales relacionadas con el propio Gap, se realizó una descomposición espacio-temporal del ERP mediante un análisis de componentes principales (Fig. 24). El análisis extrajo dos componentes principales que explicaron, respectivamente, el 79 % y el 7 % de la varianza total. El primer componente mostró una caída lineal en el tiempo que cubrió tanto el Periodo Instructivo como el Periodo Gap (Fig. 24A). Por el contrario, el segundo componente mostró una positividad durante el Periodo Instructivo y una negatividad abrupta durante el Periodo Gap (Fig. 24B). La reconstrucción de la señal a partir del primer componente mostró una topografía con una distribución central, cuyos valores de amplitud fueron mayores en la tarea Antisacádica, medios en la Prosacádica y menores en la de No Movimiento. Este primer componente también mostró una distribución occipito-parietal, con un modelo de amplitud para las tres tareas que fue inverso al que mostró el de la distribución central, de forma que la amplitud fue mayor en la tarea de No Movimiento, media en la

## RESULTADOS

Prosacádica y menor en la Antisacádica (Fig. 24C). El segundo componente solo mostró una topografía fronto-central (Fig. 24D) con un modelo de mayor amplitud en la tarea Antisacádica, medio en la Prosacádica y menor en la de No Movimiento.

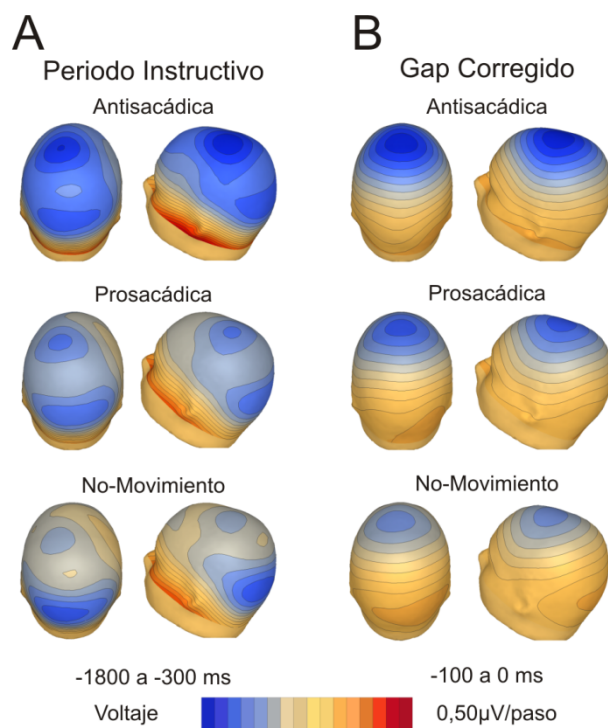


**Figura 24. Análisis de componentes principales (PCA) de los potenciales relacionados al evento durante el Periodo Preparatorio y el Periodo Gap.** El primer componente del análisis (A) muestra una tendencia lineal durante todo el Periodo Preparatorio, mientras que el segundo componente extraído del análisis muestra una positividad durante el Periodo Instructivo y una abrupta negatividad durante el Periodo Gap. Estos dos componentes explicaron, respectivamente, el 79% y 7% de la varianza. La reconstrucción de los mapas de voltaje, durante la tarea Antisacádica (ANTIS), Prosacádica (PROS) y de No Movimiento (NM), a partir del primer componente y del segundo componente se muestran respectivamente en C y D. Nótese que el componente occipital solo está presente en la reconstrucción a partir del primer componente.

Debido a que el análisis de componentes principales mostró la existencia de un potencial negativo lineal que se continuó durante el Periodo Gap, se realizó una corrección de esta tendencia para cada electrodo y sujeto, y se volvieron a calcular los mapas de voltaje. Para ello se calculó el valor de la pendiente del ERP promedio durante el periodo de tiempo desde -1800 hasta -300 ms en cada sujeto y electrodo. Con el valor de cada pendiente se generó una línea teórica que se sustrajo de cada ensayo durante el Periodo Preparatorio completo (-1800 hasta 0 ms) y se generó la señal promedio corregida. La línea base se calculó al inicio del Periodo Gap y se obtuvo de nuevo el gran promedio para el grupo de sujetos. La figura 25 muestra las topografías del voltaje

## RESULTADOS

durante el Periodo Instructivo (Fig. 25A) y durante los últimos 100 ms del Periodo Gap una vez corregida la pendiente (Fig. 25B). Obsérvese que, una vez hecha la corrección, solo estuvo presente la actividad frontocentral en las tres tareas durante el Periodo Gap.



**Figura 25. Distribución de voltaje.** La distribución de voltaje durante el Periodo Instructivo (A) mostró una negatividad de localización fronto-central y posterior. La distribución de voltaje durante los últimos 100 ms del Periodo Gap, después de sustraer la tendencia lineal durante el Periodo Instructivo, mostró una negatividad cuya localización fue exclusivamente fronto-central (B).

Estos resultados indican que: i) durante el Periodo Instructivo las tres tareas oculomotoras indujeron una negatividad central que incrementó abruptamente durante el Periodo Gap en los electrodos frontocentrales; ii) esta negatividad fue mayor durante la tarea Antisaccádica, seguida por la tarea Prosaccádica y finalmente por la de No Movimiento; iii) la negatividad occipital se estableció durante el Periodo Instructivo y, aunque continuó durante el Periodo Gap, no se intensificó; y, iv) el Gap incrementó abruptamente y exclusivamente la actividad fronto-central.

### 4.2.2.1.2 Localización de las fuentes de actividad

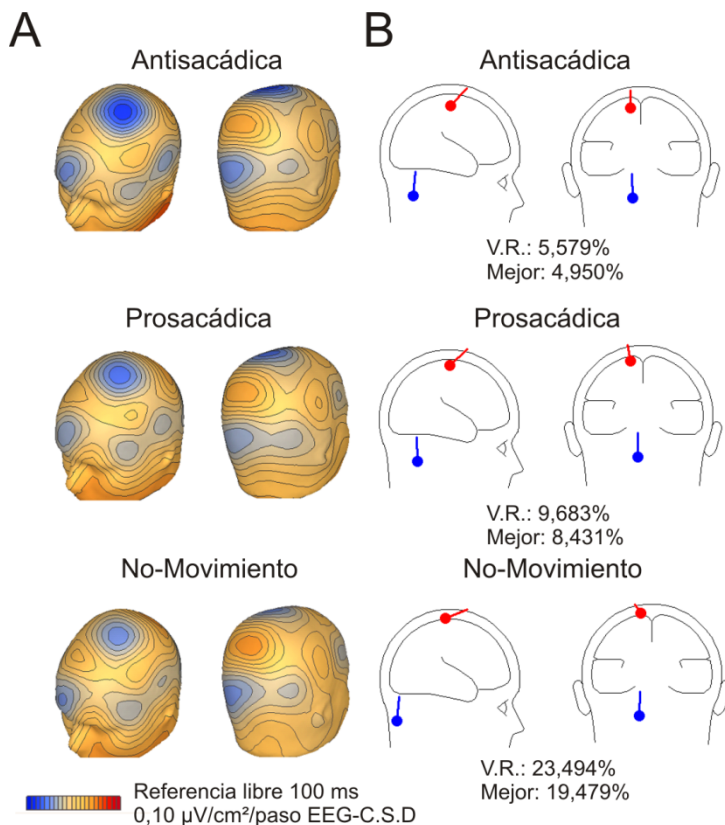
Durante el Periodo Preparatorio, las fuentes de actividad cerebral se localizaron mediante el análisis de densidad de corriente de la fuente y el análisis de dipolos independientes.

Los dos tipos de análisis coincidieron en una localización de la fuente en la corteza fronto-central, con una ligera lateralización hacia el hemisferio izquierdo, pero sin diferencias entre tareas. Además, el análisis de densidad de corriente mostró una



## RESULTADOS

activación en la corteza parieto-occipital. Al igual que el análisis del ERP, el análisis de la densidad de corriente de la fuente (Fig. 26A) mostró una mayor actividad cortical fronto-central para la tarea Antisacádica, seguida de la Prosacádica y de la de No Movimiento. De forma similar, el análisis de dipolos (Fig. 26B) también mostró soluciones similares para las tres tareas: con un dipolo localizado por delante del surco central sobre el SMA en el hemisferio izquierdo y otro en estructuras corticales occipitales.



**Figura 26. Densidad de corriente de la fuente y localización de dipolos durante el Periodo Gap.** El análisis de la densidad de corriente de la fuente mostró una mayor actividad cortical fronto-central para la tarea Antisacádica, seguida de la tarea Prosacádica y finalmente de la tarea de No Movimiento (A). El análisis de dipolos mostró soluciones similares para las tres tareas: con un dipolo localizado por delante del surco central sobre el Área Motora Suplementaria en el hemisferio izquierdo (en rojo) y el segundo dipolo en estructuras corticales más profundas (en azul) (B). V.R., varianza residual.

### 4.2.2.1.3 Voltaje y tiempos de reacción

Para explorar la existencia de una posible relación entre los tiempos de reacción de los movimientos sacádicos y la negatividad fronto-central durante el Periodo Instructivo se obtuvieron, para cada sujeto y en cada tarea oculomotora, los tiempos de reacción correspondientes a cada ensayo. A continuación, para el electrodo FCz, se ordenaron los ensayos por los tiempos de reacción y se dividieron en 8 grupos. En cada grupo de ensayos se determinó el valor promedio de los tiempos de reacción y el valor promedio de voltaje en los últimos 150 ms del Periodo Instructivo (máxima negatividad) antes del Periodo Gap. Por último, se obtuvieron los valores promedio de los 8 grupos para el conjunto de sujetos en cada tarea y se determinó la correlación entre

## RESULTADOS

---

el voltaje y los tiempos de reacción (Fig. 27A). Se obtuvo una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) entre los valores de voltaje y los tiempos de reacción tanto en la tarea Prosacádica ( $R = 0,9$ ) como en la Antisacádica ( $R = 0,7$ ). Esta correlación mostró que cuanto mayor fue el voltaje negativo más corto fue el tiempo de reacción, aunque la relación en la tarea Antisacádica pareció saturar en voltaje.

Para esclarecer la relación entre la dinámica temporal de la negatividad fronto-central y los tiempos de reacción, se correlacionaron también los tiempos de reacción con la pendiente de la negatividad fronto-central durante el Periodo Instructivo en los 8 grupos de datos (Fig. 27B). La pendiente de la negatividad fronto-central se calculó desde su inicio (-1800 ms) hasta -300 ms. La relación fue muy similar a la de voltaje, con una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) para las dos tareas ( $R = 0,9$  para prosacádicos,  $R = 0,8$  para antisacádicos) y con saturación de las pendientes en la tarea Antisacádica (Fig. 27B). Estos resultados indican que la CNV refleja el nivel de preparación del sujeto ante la tarea, es decir, cuanto más preparado está, mayor es la CNV y menores son los tiempos de reacción.

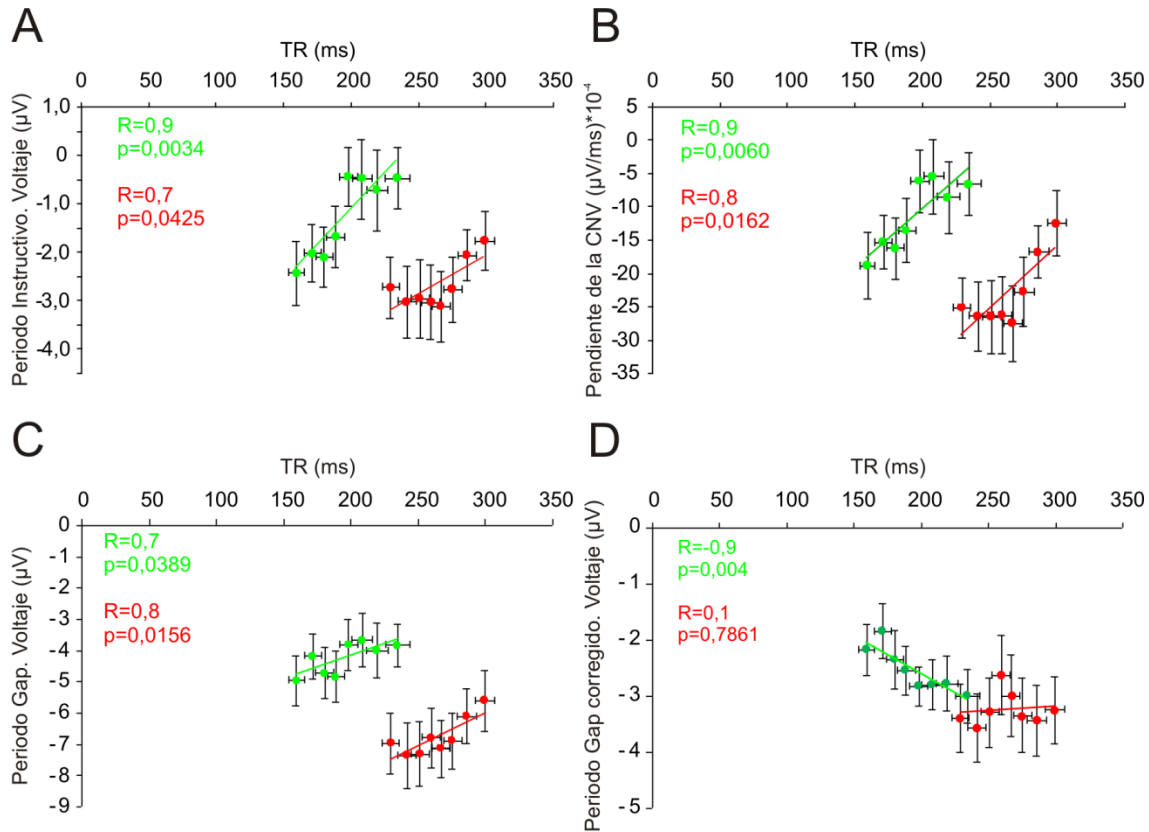
Cabía preguntarse si el voltaje negativo registrado durante el Periodo Gap también guardaba la misma relación con los tiempos de reacción. Para responderlo se volvieron a crear 8 conjuntos de datos para el voltaje promedio de los últimos 150 ms del Gap ordenados por los tiempos de reacción (Fig. 27C). La correlación fue significativa ( $p < 0,05$ ) para prosacádicos ( $R = 0,7$ ) y para antisacádicos ( $R = 0,8$ ). La correlación también mostró que cuanto mayor fue el voltaje negativo del Gap menor fue el tiempo de reacción (Fig. 27C).

Sin embargo, como se había encontrado que parte de la actividad de la CNV se prolongaba linealmente durante el Gap, quizás lo que se estaba viendo en esta relación era debido a la CNV y no al efecto del Gap. Para descartar esto se corrigió la pendiente de la CNV para cada sujeto, y se volvieron a calcular los valores de voltaje del Gap en los últimos 150 ms. La correlación mostró una relación significativa ( $p < 0,01$ ) para la tarea Prosacádica ( $R = -0,9$ ) pero no para la Antisacádica ( $R = 0,1$ ) (Fig. 27D). Paradójicamente, en los movimientos prosacádicos, cuanto mayor fue el voltaje negativo durante el Gap mayores fueron los tiempos de reacción. En el caso de los movimientos antisacádicos, el voltaje del Gap mostró estar saturado entre los -3 y los -3,5 microvoltios independientemente de los tiempos de reacción sacádica (Fig. 27D).



## RESULTADOS

Estos resultados sugieren que la negatividad inducida por el Gap no interviene en los tiempos de respuesta y es probablemente dependiente del nivel de negatividad alcanzada por la corteza antes del Gap.



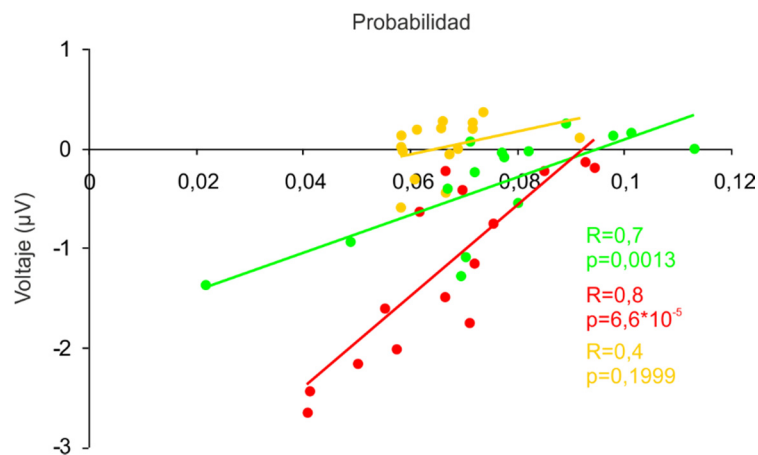
**Figura 27. Correlación entre la negatividad durante los Periodos Instructivo y Gap, y los tiempos de reacción en el electrodo FCz.** En A, se muestra la relación entre los valores de voltaje (en ordenadas) en los últimos 150 ms del Periodo Instructivo y los valores de tiempo de reacción (TR, en abscisas). En B, se muestra la relación entre la pendiente de la CNV durante el Periodo Instructivo (en ordenadas) y los valores de tiempo de reacción (TR, en abscisas). En C, se muestra la relación entre los valores de voltaje (en ordenadas) en los últimos 150 ms del Periodo Gap y los valores de tiempo de reacción (TR, en abscisas). En D, se muestra la relación entre el voltaje en los últimos 150 ms del Periodo Gap una vez sustraída la pendiente de la CNV (en ordenadas) y los valores de tiempo de reacción (TR, en abscisas). En verde se muestran los valores para la tarea Prosacádica y en rojo para la Antisacádica. El coeficiente de correlación (R) y su significación estadística (p) se muestran en cada figura. Las barras horizontales y verticales muestran el error estándar de la media para los valores de tiempo y voltaje o pendiente.

### 4.2.2.1.4 Voltaje y probabilidad de ejecución de microsacádicos durante el Periodo Instructivo

Hasta ahora, los resultados han mostrado que las tareas que requieren una mayor demanda cognitiva, como la tarea Antisacádica, están asociadas con una mayor

## RESULTADOS

negatividad fronto-central durante el Periodo Instructivo y durante el Periodo Gap. Para establecer si existía una relación entre la negatividad cortical y la probabilidad de ejecución de microsacádicos se obtuvo, para cada tarea, el voltaje promedio durante el Periodo Instructivo (-1800 ms hasta -300 ms) en el electrodo FCz. Por otro lado, se obtuvieron las probabilidades de ejecución de los microsacádicos durante el Periodo Instructivo, también para cada tarea. Las probabilidades se agruparon en bins de 100 ms, resultando un total de 15 bins. Los valores de voltaje también se promediaron en intervalos de 100 ms durante el Periodo Instructivo, obteniendo también 15 puntos de voltaje. La figura 28 muestra que cuanto mayor fue la negatividad durante el Periodo Instructivo menor fue la probabilidad de ejecución de movimientos microsacádicos. Esta correlación fue significativa para las tareas Prosacádica ( $R=0,7$ ;  $p<0,001$ ) y Antisacádica ( $R=0,8$ ;  $p<0,001$ ) pero no para la tarea de No Movimiento ( $R=0,35$ ;  $p=0,199$ ).



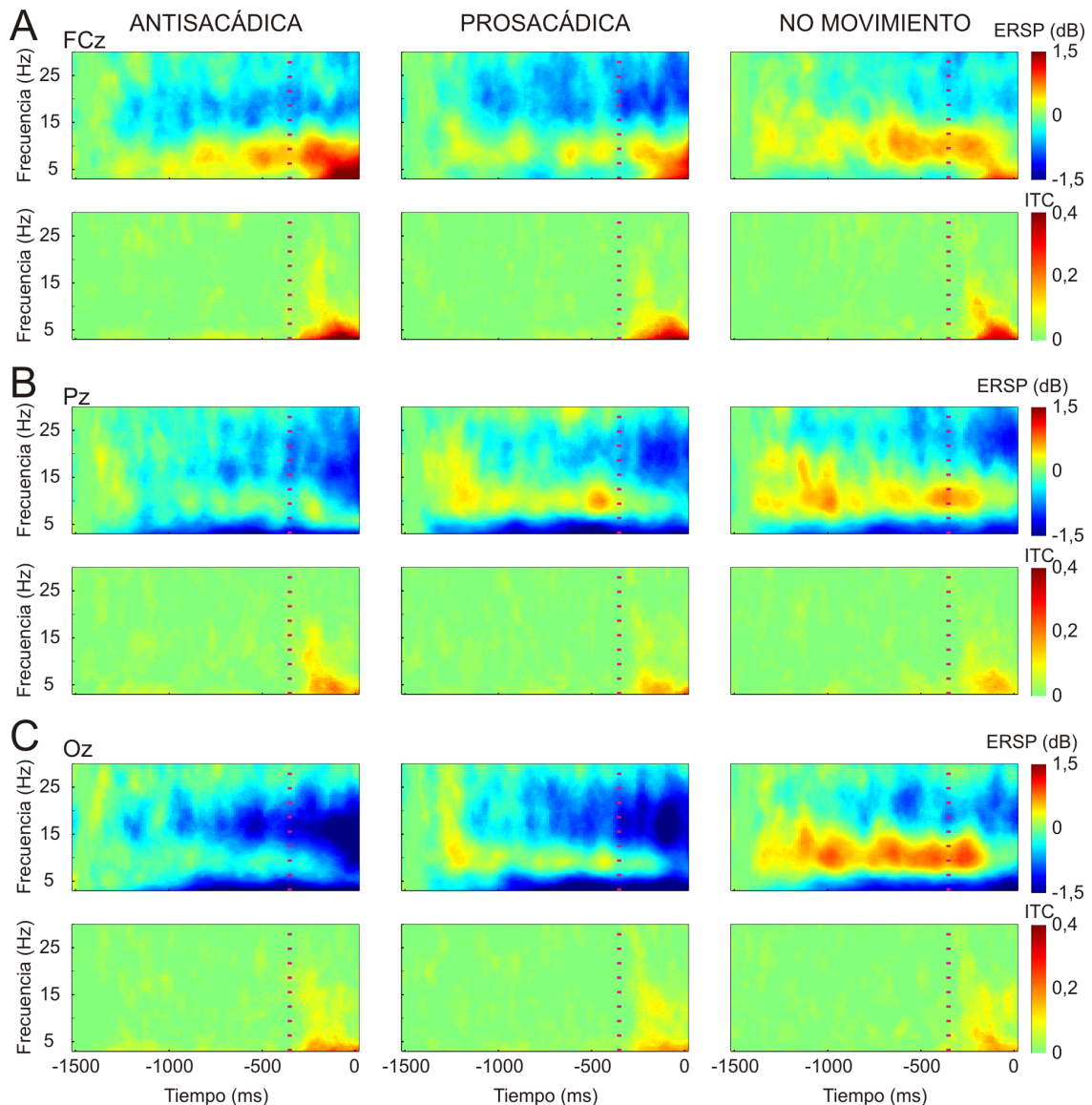
**Figura 28. Correlación entre el voltaje en el electrodo FCz durante el Periodo Instructivo y la probabilidad de ejecución de microsacádicos.** En ordenadas se muestran los valores promedios de voltaje tomados cada 100 ms durante el Periodo Instructivo y en abscisas se muestran los valores promedios de probabilidad de ejecución de microsacádicos cada 100 ms del Periodo Instructivo. En verde se muestran los datos correspondientes a la tarea Prosacádica, en rojo los correspondientes a la tarea Antisacádica y en amarillo los correspondientes a la tarea de No Movimiento. También se muestra el coeficiente de correlación (R) y su significación estadística (p).

### 4.2.2.1.5 Dinámica Espectral

El análisis de la dinámica espectral se realizó para cada sujeto, tarea, electrodo y ensayo, usando una modificación de la wavelet sinusoidal (Morlet sinusoidal wavelet) que utilizó 1,5 ciclos para las frecuencias más bajas hasta 7,5 en las frecuencias más

## RESULTADOS

altas. Los umbrales de significación para el análisis de ERSP (con respecto a la línea base) e ITC se calcularon mediante el método bootstrap ( $p < 0,01$ ). Para el análisis, se calculó una línea base de 100 ms (desde -1500 hasta -1400 ms) y el análisis se aplicó 200 veces (Makeig y col., 2002). Posteriormente, se realizó el análisis para el grupo de sujetos en cada tarea. Adicionalmente, los resultados obtenidos para el análisis de ERSP e ITC en cada tarea y para cada electrodo se compararon mediante permutaciones ( $p < 0,05$ ), aplicando FDR para la corrección de comparaciones múltiples.



**Figura 29. Potencia espectral relacionada al evento (ERSP) y coherencia entre ensayos (ITC) durante el Periodo Preparatorio.** Para los electrodos de la línea media FCz (A), Pz (B) y Oz (C) durante la tarea Antisacádica, Prosacádica y de No Movimiento, se muestran los resultados del análisis de ERSP respecto de los primeros 100 ms (A-C, fila superior) y del análisis de ITC (A-C, fila inferior). En color distinto del verde se muestran las actividades significativas (bootstrap  $p < 0,01$ ). La línea discontinua de color rojo marca el inicio del Periodo Gap. Para el análisis del ERSP los colores cálidos

## RESULTADOS

---

indican aumentos de potencia espectral relacionados al evento y los colores fríos indican disminuciones de potencia espectral relacionadas al evento. Para el análisis de ITC, los colores cálidos indican incrementos en la coherencia de fase a través de los ensayos.

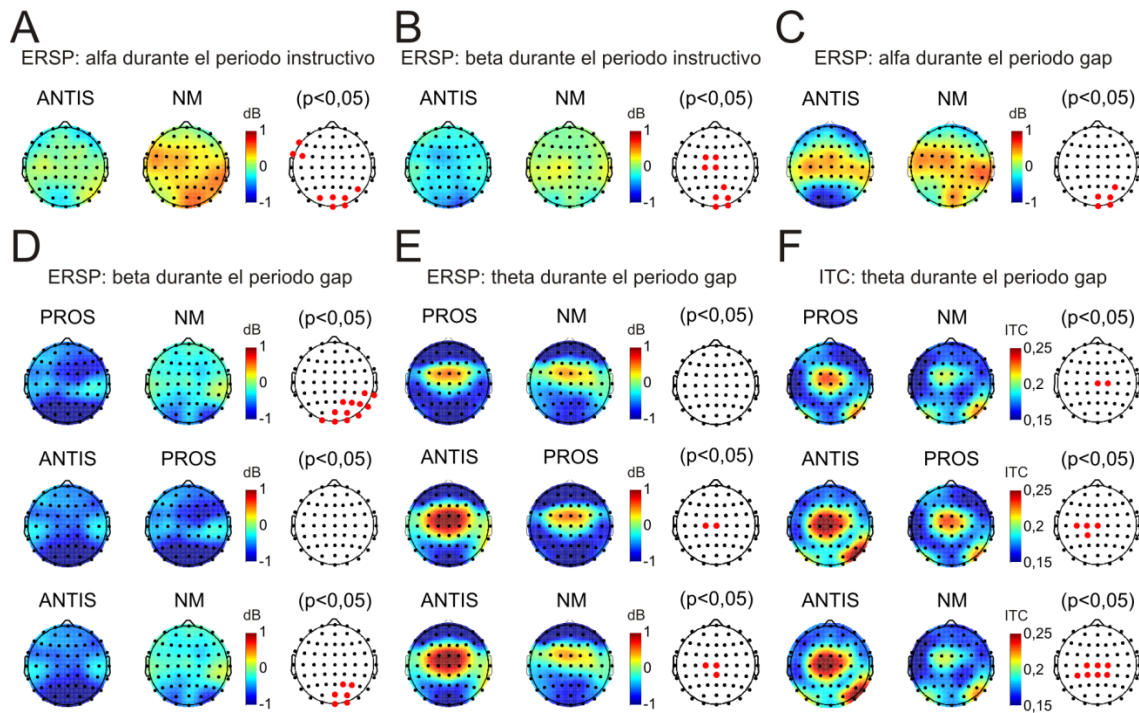
Al igual que en el ERP, el análisis de la dinámica espectral también mostró las principales actividades en la corteza fronto-central y parieto-occipital. En la figura 29 se muestran los resultados del análisis de ERSP (Fig. 29A-C, fila superior) y del análisis de ITC (Fig. 29A-C, fila inferior) para los electrodos FCz (A), Pz (B) y Oz (C) durante las tres tareas. El análisis mostró un ERD en los electrodos parieto-occipitales en la banda theta (3-8 Hz) y beta (13-22 Hz) en las tres tareas. La tarea de No Movimiento mostró, además, un ERS en la banda alfa (8-13 Hz) durante el Periodo Instructivo y el inicio del Periodo Gap. El inicio del Periodo Gap (línea roja discontinua) indujo un ERD en un rango amplio de frecuencias (3-22 Hz) en los electrodos parieto-occipitales. Este ERD fue más evidente en la tarea Antisacádica. Durante el Periodo Gap hubo también un ERS en la banda theta en los electrodos fronto-centrales en las tres tareas (Fig. 29A, fila superior). El análisis del ITC mostró, durante el Periodo Gap, un aumento de coherencia entre ensayos en las bandas theta y alfa en los electrodos fronto-centrales para las tres tareas.

Para discernir posibles diferencias en el procesamiento entre tareas, se realizó un análisis comparativo para cada par de tareas (Fig. 30). Durante el Periodo Instructivo, las diferencias en ERSP se encontraron en las bandas alfa (Fig. 30A) y beta (Fig. 30B). En la banda alfa se produjo un ERS a nivel parieto-occipital que fue significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) en la tarea de No Movimiento que en la Antisacádica (Fig. 30A). En la banda beta, en cambio, hubo un ERD fronto-central y parieto-occipital que fue más importante para la tarea Antisacádica que para la de No Movimiento (Fig. 30B). Entre la tarea Prosacádica y las otras dos no se encontraron diferencias significativas.

En el Periodo Gap si se encontraron diferencias entre las tres tareas. En la banda alfa, el ERS parieto-occipital que se observó durante el Periodo Instructivo cambió a un ERD durante el Periodo Gap. Este ERD fue mayor en la tarea Antisacádica que en la de No Movimiento a nivel occipital ( $p < 0,05$ ) (Fig. 30C). Durante el Periodo Gap, también hubo un ERD en beta en los electrodos parieto-occipitales que fue significativamente mayor en las tareas Prosacádica y Antisacádica que en la de No Movimiento (Fig. 30D).

## RESULTADOS

Durante el Periodo Gap también se encontraron diferencias significativas entre tareas en la banda theta, tanto a nivel de ERSF como de ITC. Así, se produjo un ERSF fronto-central que fue significativamente mayor en la tarea Antisacádica que en la Prosacádica y en la de No Movimiento (Fig. 30E). En cambio, el análisis de ITC mostró diferencias en theta entre las tres tareas a nivel fronto-central ( $p < 0,05$ ) (Fig. 30F) de modo que la tarea Antisacádica mostró un ITC mayor que la Prosacádica y que la de No Movimiento, y la Prosacádica un ITC mayor que la de No Movimiento.

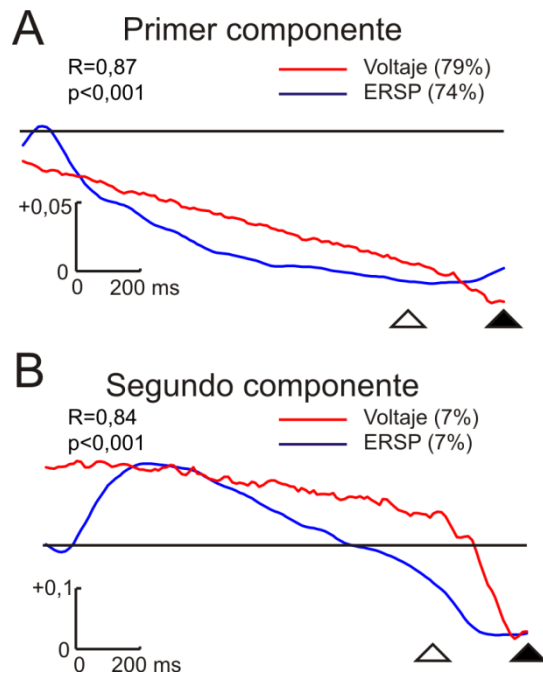


**Figura 30. Distribución topográfica de las bandas theta, alfa y beta durante el Periodo Instructivo y el Periodo Gap.** En A y B se muestran las distribuciones de potencia espectral relacionada al evento (ERSF) durante el Periodo Instructivo en las bandas alfa y beta respectivamente. La comparación entre tareas (tercera columna) mostró un aumento significativo de potencia espectral en la banda alfa para la tarea de No Movimiento respecto de la tarea Antisacádica (A) y una disminución de potencia espectral en la banda beta en la tarea Antisacádica respecto de la de No Movimiento (B). En C-F se muestran las distribuciones de potencia espectral (ERSF) y de coherencia de fase entre ensayos (ITC) durante los últimos 270 ms del Periodo Gap. Las regiones parieto-occipitales se caracterizaron por una disminución significativa de potencia espectral en la banda alfa durante la tarea Antisacádica respecto de la tarea de No Movimiento (C) y una mayor disminución de potencia espectral en la banda beta durante las tareas Prosacádica y Antisacádica respecto de la tarea de No Movimiento (D). La corteza fronto-central se caracterizó por un aumento de potencia espectral y de ITC en la banda theta. El aumento de potencia espectral en la banda theta fue mayor en la tarea Antisacádica que en las tareas Prosacádica y de No Movimiento (E). El ITC en theta mostró una mayor coherencia de fase entre ensayos en la tarea Antisacádica seguida de la Prosacádica y finalmente de la de No Movimiento (F). Los puntos rojos en la

## RESULTADOS

tercera columna indican los electrodos que mostraron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). Para el análisis de ERSP los colores cálidos denotan aumentos de potencia espectral y los colores fríos disminuciones. En el análisis de ITC los aumentos de coherencia se acercan a 1 (colores cálidos) siendo el 0 la ausencia total de coherencia entre ensayos.

Al igual que para los datos de voltaje, se realizó un análisis de componentes principales para los datos extraídos del análisis de ERSP durante el Periodo Preparatorio. Esta descomposición frecuencia-espacio-temporal separó también dos componentes principales que explicaron el 74% y el 7% de la varianza total. El primer componente (Fig. 31A) mostró una caída a lo largo del Periodo Instructivo, mientras que el segundo componente (Fig. 31B) mostró una positividad durante el Periodo Instructivo y una negatividad durante el Periodo Gap. La comparación de estos dos componentes principales respecto de los extraídos del ERP reveló unos perfiles temporales similares con unos coeficientes de correlación que fueron significativos tanto para los primeros componentes ( $R=0,87$ ,  $p < 0,001$ ) como para los segundos ( $R=0,84$ ,  $p < 0,001$ ). Estos resultados indican que tanto los datos de voltaje como los de potencia espectral diferencian el Periodo Instructivo del Periodo Gap, sugiriendo la existencia de un acople entre los ritmos cerebrales y la negatividad durante el Periodo Preparatorio.

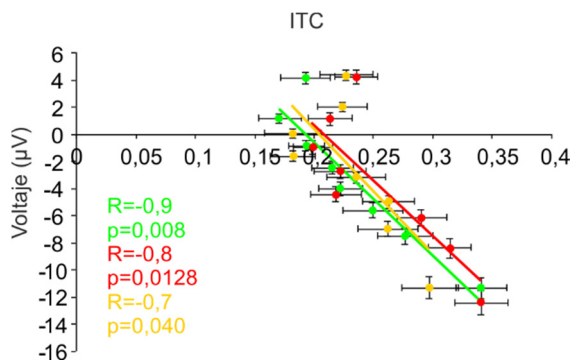


**Figura 31. Componentes principales obtenidos de los datos de voltaje y potencia espectral relacionada al evento (ERSP).** A y B muestran la evolución temporal del primer (A) y segundo (B) componente extraído de los datos de voltaje (en rojo) y de ERSP (en azul). La varianza explicada por cada componente se muestra entre paréntesis. El coeficiente de correlación ( $R$ ) entre los componentes de voltaje (trazo rojo) y ERSP (trazo azul) y su significación estadística ( $p$ ) se muestran en cada figura. El triángulo blanco y el negro indican el final del Periodo Instructivo y el inicio del Periodo Gap, respectivamente.



## RESULTADOS

Los resultados de voltaje y el análisis de ITC en la banda theta durante el Periodo Gap en cada tarea mostraron un paralelismo claro, de modo que ambos fueron mayores en la tarea Antisacádica, un poco menor en la Prosacádica y menor aún en la de No Movimiento. Para establecer la posible relación entre ambas variables se obtuvieron, para el electrodo FCz, ensayo a ensayo, para cada sujeto y tarea, los datos de voltaje promedio durante los últimos 150 ms del Periodo Gap, una vez corregido el valor de voltaje mediante la sustracción de la pendiente de la CNV y tomando la línea base al principio del Periodo Gap. Los ensayos se ordenaron por el valor del voltaje durante el Periodo Gap y se agruparon en octiles. Se calculó el valor promedio de cada octil para los valores de voltaje durante el Periodo Gap y los valores de ITC en la banda theta durante ese mismo periodo en cada sujeto. A continuación, se obtuvo el promedio del grupo de sujetos para ambas variables y se estudió la relación entre ambas variables. Se obtuvo una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) para las tres tareas ( $R = -0,9$  para la Prosacádica;  $R = -0,8$  para la Antisacádica;  $R = -0,7$  para la de No Movimiento) (Fig. 32). Los resultados muestran que, para cada tarea, cuanto mayor es el valor de ITC mayor es el valor del voltaje durante el Periodo Gap. Esto sugiere, por tanto, que el voltaje durante el Periodo Gap se construye por un aumento de sincronía en la actividad de los grupos neuronales localizados en la corteza fronto-central.



**Figura 32. Correlación entre el voltaje y el valor de coherencia de fase entre ensayos (ITC) durante el Periodo Gap.** En abscisas se muestra el valor de la coherencia de fase entre ensayos y en ordenadas los valores de voltaje durante los últimos 150 ms del Periodo Gap agrupados en octiles. El coeficiente de correlación ( $R$ ) y su significación estadística ( $p$ ) para cada tarea (verde: Prosacádica, rojo: Antisacádica, amarillo: No Movimiento) se muestran en la figura.

### 4.2.2.2 Periodo Ejecutivo

Este periodo abarcó desde la aparición de la diana periférica hasta la ejecución del movimiento ocular sacádico y se analizó usando la diana periférica como evento sincronizador. Durante este periodo, tanto a nivel de voltaje como de potencia espectral,

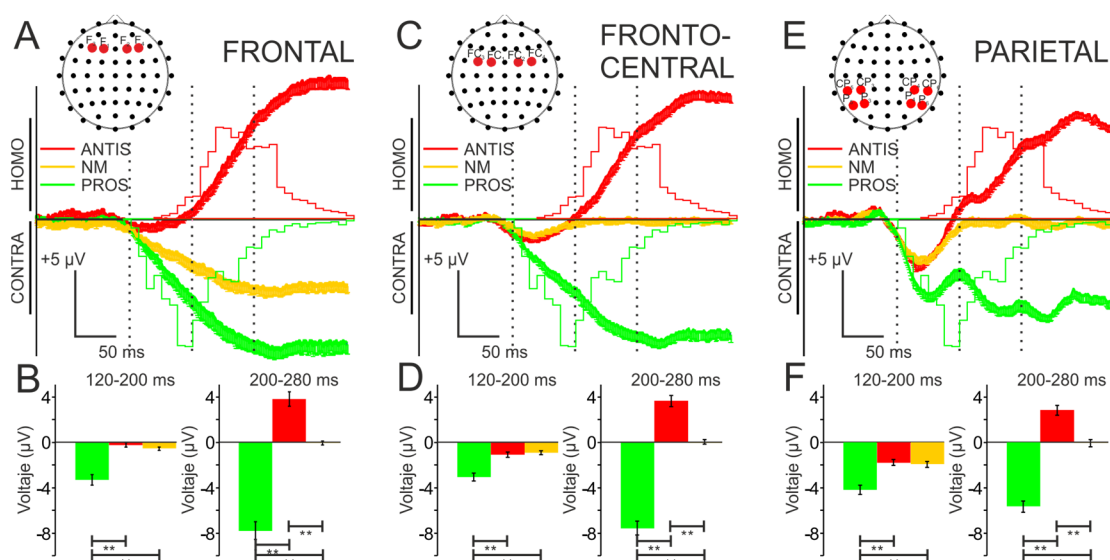
## RESULTADOS

para determinar la existencia de selectividad direccional, se realizó un análisis de la actividad cortical lateralizada respecto de la diana.

Para aislar la actividad inducida por la generación del movimiento, se sustrajo a cada ensayo y para cada tarea y condición (izquierda y derecha) el ERP promedio de cada electrodo. A continuación, para todos los electrodos, condiciones, tareas y sujetos se realizó un análisis espectro-temporal usando wavelets de Morlet. Se usó una wavelet a 1,5 ciclos en las frecuencias más bajas (3 Hz) y de hasta 25 ciclos en las frecuencias más altas (100 Hz).

### 4.2.2.2.1 Lateralización relacionada al evento (ERL)

Se estudiaron los ERL en los electrodos frontales F1/F2 y F3/F4, los fronto-centrales FC1/FC2 y FC3/FC4 y los parietales CP3/CP4, CP5/CP6, P3/P4 y P5/P6.



**Figura 33. Lateralización relacionada al evento (ERL) durante el Periodo Ejecutivo.** En A, C y E se muestra, respectivamente, el ERL promedio de la actividad en voltaje en la corteza frontal, fronto-central y parietal, desde la aparición de la diana periférica hasta 400 ms después, durante las tareas Prosacádica (en verde), Antisacádica (en rojo) y de No Movimiento (en amarillo). Las líneas verticales discontinuas indican los periodos de tiempo de 120-200 ms y de 200-280 ms. Superpuestas y siguiendo el mismo código de color se muestran los histogramas de los tiempos de reacción de los movimientos sacádicos. En B, D y F se muestran los valores medios y el error estándar de la media del ERL en el tiempo comprendido entre los 120 y los 200 ms y entre los 200 y los 280 ms tras la aparición de la diana. Los asteriscos muestran las diferencias estadísticas (\*\* $p < 0,01$ ).



## RESULTADOS

---

Durante el periodo de 120 a 200 ms tras la aparición de la diana, el estímulo indujo una negatividad en las cortezas frontal (Fig. 33A), fronto-central (Fig. 33C) y parietal (Fig. 33E) contralaterales en las tres tareas. La amplitud de esta negatividad fue mayor ( $p < 0,05$ ; ANOVA para medidas repetidas con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples) en la tarea Prosacádica que en las Antisacádica y de No Movimiento (Fig. 33B, D y F). Exclusivamente durante la tarea Antisacádica, 60 ms después de que se alcanzara esta negatividad contralateral, se produjo una inversión de la negatividad (periodo de 200 a 280 ms). Los valores medios y sus errores estándar respectivos, durante los periodos entre 120 y 200 ms y 200 y 280 ms tras la aparición de la diana, se muestran en la figura 33 B, D y F, respectivamente.

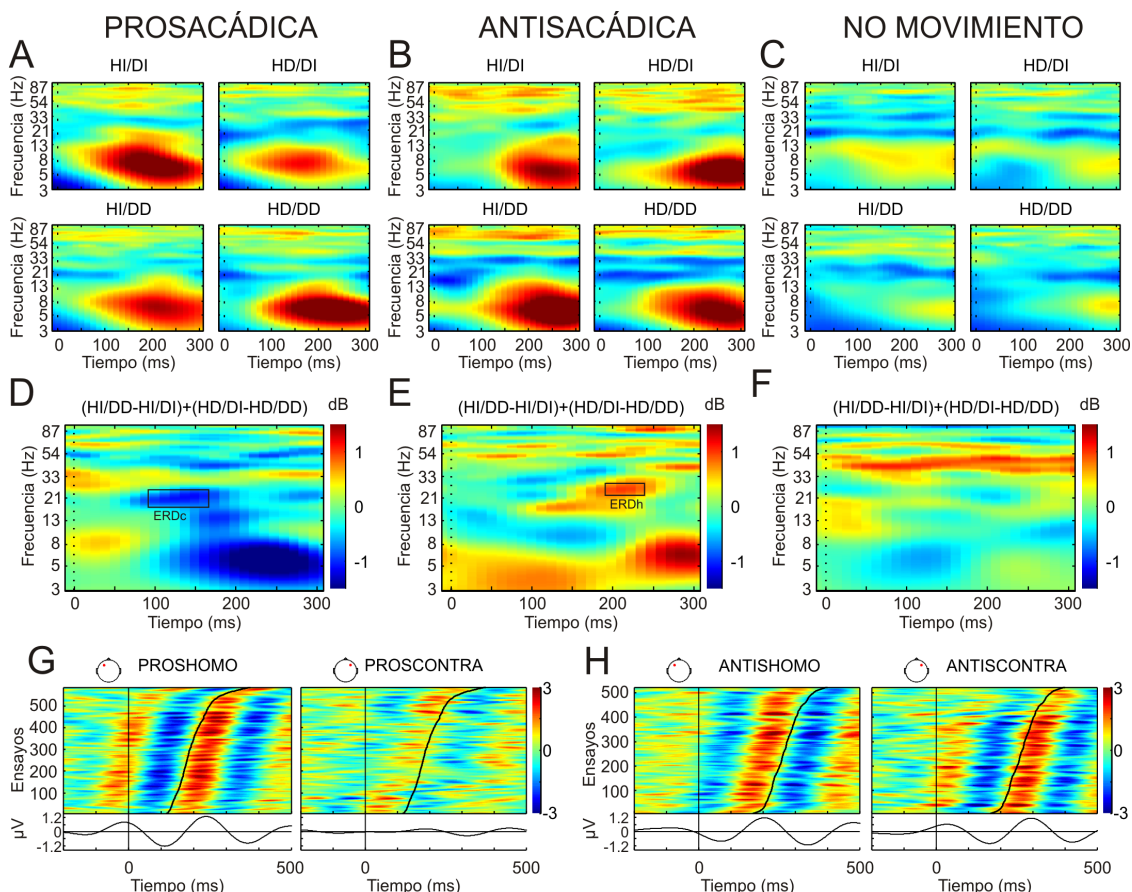
### ***4.2.2.2 Dinámica Espectral***

Para determinar si la respuesta en frecuencia también estuvo lateralizada con respecto a la localización de la diana periférica, se obtuvieron los ERSP para cada condición y tarea. Posteriormente, se obtuvieron los ERSP en cada hemisferio y condición para las parejas de electrodos seleccionados en las cortezas frontal, fronto-central y parietal. Finalmente se calculó la actividad diferencial.

# RESULTADOS

## Corteza frontal

En la banda de 5-10 Hz, en la tarea Prosacádica, se observó un aumento de potencia espectral de los 100 a los 300 ms (Fig. 34A).



**Figura 34. Promedio de la potencia espectral relacionada al evento (ERSP) y actividad diferencial en la corteza frontal durante el Periodo Ejecutivo en el rango de 3 a 100 Hz.** Potencia espectral promedio durante el periodo de -10 a 310 ms en las tareas Prosacádica (A), Antisacádica (B) y de No Movimiento (C) respecto de la aparición de la diana periférica para el conjunto de electrodos F1 y F3, (primera columna: hemisferio izquierdo (HI)) y F2 y F4 (segunda columna: hemisferio derecho (HD)) respecto de si la diana periférica apareció en el lado izquierdo (primera fila (DI)) o derecho (segunda fila (DD)). En D, E y F se muestra, como suma de las actividades diferenciales de ambos hemisferios, la actividad inducida por la diana en las tareas Prosacádica, Antisacádica y de No Movimiento, respectivamente. En todas las figuras se muestran las actividades significativas respecto a línea base (bootstrap,  $p < 0.01$ ). En A-C, los colores cálidos indican aumento y los fríos disminución de potencia espectral. En D-F, los colores cálidos indican o bien un aumento de potencia espectral contralateral o disminución homolateral respecto del evento; y, los colores fríos un aumento de potencia espectral homolateral al evento o una disminución en el lado contralateral, en función de los signos de los valores de las gráficas A-C. En G y H se muestran la actividad EEG filtrada en la banda de 5-10 Hz y los ensayos ordenados por los tiempos de reacción del movimiento sacádico (línea negra inclinada) para la

## RESULTADOS

---

tarea Prosacádica (G) y la Antisacádica (H) en el hemisferio homolateral (HOMO) y el contralateral (CONTRA) a la aparición de la diana. En estas figuras los aumentos y disminuciones de voltaje se muestran en la barra de calibración como colores cálidos y fríos, respectivamente.

El análisis de la actividad diferencial puso de manifiesto que este aumento fue de mayor magnitud en el lado homolateral a la diana (homolateral al sacádico) durante el periodo de 150 a 300 ms (Fig. 34D). En la tarea Antisacádica también se observó un aumento de potencia espectral (Fig. 34B) y la actividad diferencial mostró que este aumento fue contralateral a la diana y, por tanto, también homolateral al sacádico (Fig. 34E). En la tarea de No Movimiento el aumento en esta banda fue muy débil y no estuvo lateralizado (Fig. 34C, F). Ya que la actividad de 5-10 Hz pareció ligada al movimiento, para el conjunto de todos los sujetos en las dos tareas de movimiento, los datos se filtraron utilizando un filtro pasa-banda entre 5 y 10 Hz. Posteriormente, los ensayos se ordenaron por los tiempos de reacción del movimiento sacádico. La figura 34 muestra el resultado de este análisis para la tarea Prosacádica (Fig. 34G) y la Antisacádica (Fig. 34H) para uno de los electrodos seleccionados en la corteza frontal homolateral y contralateral a la diana. La línea oblicua negra indica el tiempo de ocurrencia del sacádico. Como se puede observar, sólo en la tarea Antisacádica hubo un aumento de voltaje asociado a los sacádicos hacia el lado contralateral a la diana. Esta actividad podría representar la activación de la población de neuronas sacádicas del FEF, responsables de la ejecución correcta del sacádico en la tarea Antisacádica.

En la banda beta (15-25 Hz) tanto en la tarea Prosacádica como en la Antisacádica hubo una disminución de potencia espectral (Fig. 34A, B). Respecto de la diana, esta disminución fue mayor en el lado contralateral (ERDc) en la tarea Prosacádica y en el lado homolateral (ERDh) en la Antisacádica. Es decir, en ambas tareas el ERD fue contralateral al sacádico, sin embargo, en la tarea Prosacádica el ERD se dio en el periodo de tiempo entre 100-170 ms, y en la tarea Antisacádica entre 190-240 ms. En la tarea de No Movimiento también se observó una disminución de potencia espectral pero no estuvo lateralizada (Fig. 34C, F).

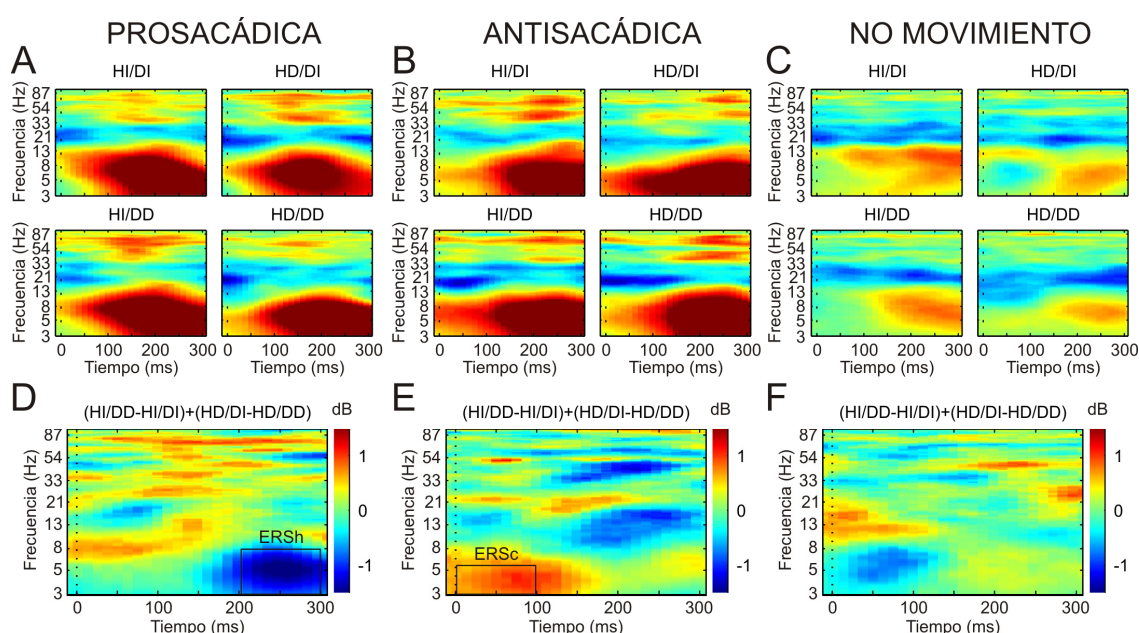
En la banda gamma (30-80 Hz), se observó, en las dos tareas de movimiento un aumento de potencia espectral (Fig. 34A, B) que no estuvo presente en la tarea de No Movimiento (Fig. 34C). El aumento de gamma en la tarea Prosacádica coincidió con la

## RESULTADOS

ejecución de los movimientos, sin embargo, en la tarea Antisacádica se observó ya desde la aparición de la diana. Este aumento de potencia fue mayor en el lado homolateral a la diana en la tarea Prosacádica (Fig.34D) y en el lado contralateral en la tarea Antisacádica (Fig. 34E).

### *Corteza fronto-central*

En la corteza fronto-central se observó, en la tarea Prosacádica, un aumento de potencia espectral en el rango de 5-10 Hz (Fig. 35A) aunque el análisis de la actividad diferencial no mostró selectividad direccional en este rango de frecuencia.



**Figura 35. Promedio de la potencia espectral relacionada al evento (ERSP) y de la actividad diferencial en la corteza fronto-central durante el Periodo Ejecutivo.** Siguiendo el mismo esquema que en la figura 34, en A-F se muestra el resultado del análisis para los electrodos de corteza fronto-central FC1 y FC3, (primera columna: hemisferio izquierdo (HI)) y FC2 y FC4 (segunda columna: hemisferio derecho (HD)). En D, E y F se muestra, como suma de las actividades diferenciales de ambos hemisferios, la actividad inducida por la diana en las tareas Prosacádica, Antisacádica y de No Movimiento, respectivamente. Se muestran las actividades significativas respecto a línea base (bootstrap,  $p < 0,01$ ). En A-C, los colores cálidos indican aumento y los fríos disminución de potencia espectral. En D-F, los colores cálidos indican o bien un aumento de potencia espectral contralateral o disminución homolateral respecto del evento; y, los colores fríos un aumento de potencia espectral homolateral al evento o una disminución en el lado contralateral, en función de los signos de los valores de las gráficas A-C.

Lo que sí se observó fue una selectividad direccional en el rango de 3-8 Hz durante el periodo de 200 a 300 ms (Fig. 35D) que indicó que hubo un ERS homolateral

## RESULTADOS

---

durante ese periodo. En la tarea Antisacádica también se observó un ERS de 5-10 Hz (Fig. 35B). El análisis de la actividad diferencial solo mostró selectividad direccional en un rango pequeño de 3 a 5 Hz durante los primeros 100 ms. Esta actividad fue un ERS contralateral a la diana (Fig. 35E). En la tarea de No Movimiento se observó un ERS de 5-10 Hz de menor potencia y menor duración (Fig. 35C). El análisis de la actividad diferencial mostró selectividad direccional en el rango de 3-5 Hz sobre los 100 ms iniciales (Fig. 35F).

El análisis de la actividad diferencial no mostró selectividad direccional para la banda beta (15-25 Hz) en ninguna de las tres tareas a pesar de que el análisis de potencia espectral mostró un ERD en dicha banda (Fig. 35A-C). Es decir, el ERD en corteza fronto-central fue bilateral respecto de la aparición de la diana en las tres tareas.

En la banda gamma, se observó un ERS tanto en la tarea Prosacádica como en la Antisacádica y que estuvo ausente en la tarea de No Movimiento. El análisis de la actividad diferencial mostró selectividad direccional en el rango de frecuencias de 65-75 Hz durante el periodo de 150 a 200 ms en la tarea Prosacádica, indicando que esa actividad fue contralateral a la diana. En la tarea Antisacádica el análisis mostró selectividad direccional durante el periodo de 150-220 ms. El ERS fue homolateral a la diana y, por tanto, contralateral al sacádico.

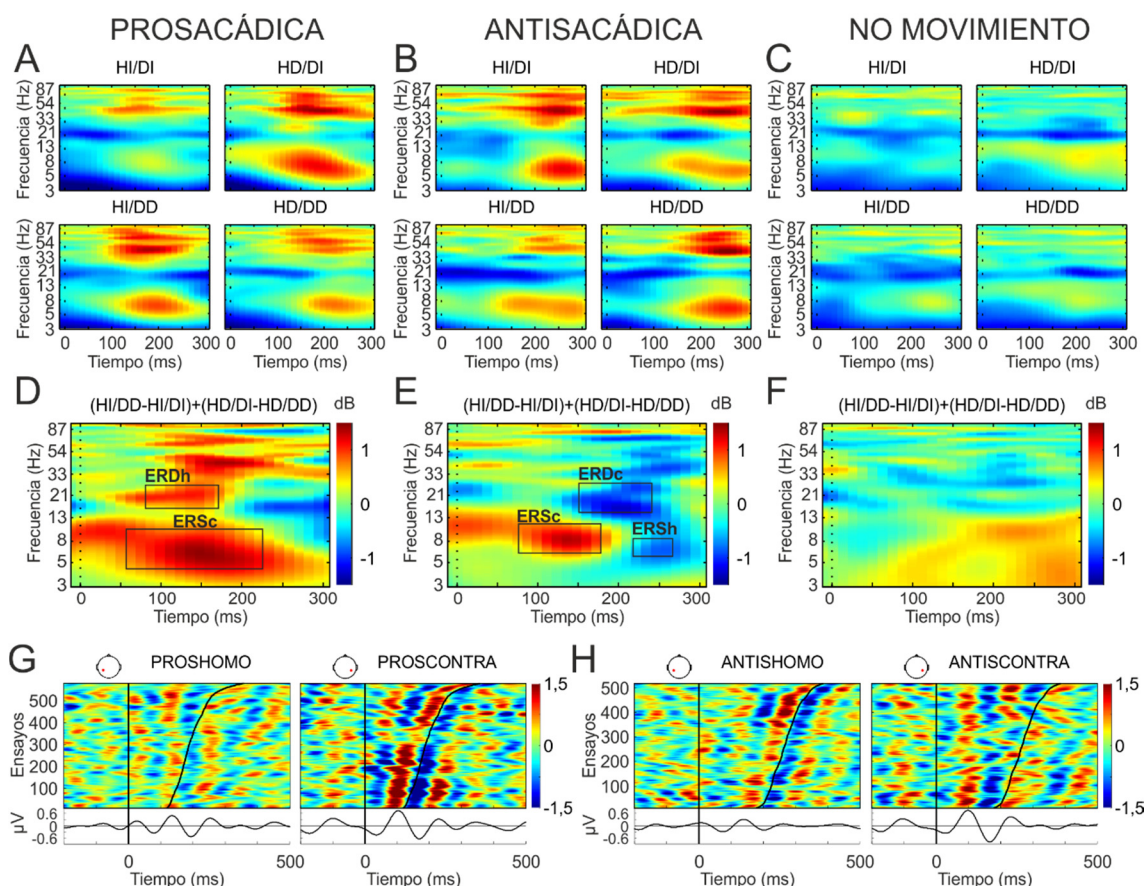
La ausencia de actividad gamma en la tarea de No Movimiento y el hecho de que en las otras dos tareas fuera contralateral al sacádico, sugiere que esta actividad estuvo relacionada con el movimiento ocular sacádico y no con la diana periférica.



## RESULTADOS

### *Corteza parietal*

Durante la tarea Prosacádica, en la corteza parietal, en la banda de 5-10 Hz se produjo un ERS contralateral a la diana entre 100 y 250 ms (Fig. 36A, D). La actividad diferencial fue significativa entre 80 y 220 ms (Fig. 36D, ERS<sub>c</sub>).



**Figura 36. Promedio de la potencia espectral relacionada al evento (ERSP) y de la actividad diferencial en la corteza parietal durante el Periodo Ejecutivo.** Siguiendo el mismo esquema que en la figura 34A-H se muestra el resultado del análisis para los electrodos de corteza parietal CP3, CP5, P3 y P5, (primera columna: hemisferio izquierdo (HI)) y CP4, CP6, P4 y P6 (segunda columna: hemisferio derecho (HD)). En D, E y F se muestra, como suma de las actividades diferenciales de ambos hemisferios, la actividad inducida por la diana en las tareas Prosacádica, Antisacádica y de No Movimiento, respectivamente. En todas las figuras se muestran las actividades significativas respecto a línea base (bootstrap,  $p < 0,01$ ). En A-C, los colores cálidos y los fríos indican aumento y disminución, respectivamente, de potencia espectral. En D-F, los colores cálidos indican o bien un aumento de potencia espectral contralateral o disminución homolateral respecto del evento; y, los colores fríos un aumento de potencia espectral homolateral al evento o una disminución en el lado contralateral, en función de los signos de los valores de las gráficas A-C. En G y H se muestran la actividad EEG filtrada en la banda de 5-10 Hz y los ensayos ordenados por los tiempos de reacción del movimiento sacádico (línea negra inclinada) para la tarea Prosacádica (G) y la Antisacádica (H) en el hemisferio homolateral (HOMO) y el

## RESULTADOS

---

contralateral (CONTRA) a la aparición de la diana. En estas figuras los aumentos y disminuciones de voltaje se muestran en la barra de calibración como colores cálidos y fríos, respectivamente.

Igualmente, en la tarea Antisacádica también se produjo un ERS contralateral a la diana (Fig. 36B, E). En la tarea Antisacádica esta actividad fue significativa entre 100 y 170 ms (Fig. 36E, ERS<sub>c</sub>). Sin embargo, en la tarea Antisacádica, el ERS contralateral se interrumpió sobre los 200 ms, desarrollándose entonces un ERS homolateral a la diana (contralateral al movimiento sacádico) que fue de mayor amplitud entre 230 y 260 ms, y que solo se puso de manifiesto cuando se realizó la sustracción de actividades (Fig. 36E, ERS<sub>h</sub>). Como se puede observar en la figura 36C, en la tarea de No Movimiento no se observó ningún ERS significativo entre los 100 y 200 ms.

El ERS contralateral al estímulo en la banda de 5 a 10 Hz pareció ligado a la respuesta visual y coincidió temporalmente con la negatividad contralateral resultante del análisis del ERL (Fig. 33). En la tarea Antisacádica la actividad de 5-10 Hz fue contralateral a la diana durante el primer periodo y homolateral durante el segundo. Durante el primer periodo, la actividad pareció ligada a la detección de la diana, mientras que durante el segundo periodo pareció ligada a la ejecución del movimiento sacádico. Para confirmar esta hipótesis, para el conjunto de todos los sujetos, tanto en la tarea Prosacádica como en la Antisacádica, los datos se filtraron utilizando un filtro pasa-banda entre 5 y 10 Hz. Una vez filtrado los datos, los ensayos se ordenaron por los tiempos de reacción del movimiento sacádico. La figura 36 muestra el resultado de este análisis para la tarea Prosacádica (Fig. 36G) y la Antisacádica (Fig. 36H) para uno de los electrodos en la corteza parietal homolateral y contralateral a la diana. Como se puede observar, en la tarea Prosacádica, la respuesta promedio (trazo situado bajo la imagen de color) fue de mayor amplitud en el lado contralateral y, en cada ensayo, la actividad se alineó con el tiempo de reacción del movimiento sacádico (línea negra oblicua). En el lado homolateral, la actividad fue de menor amplitud y no se alineó con el movimiento sacádico. En la tarea Antisacádica, en cambio, en el lado contralateral, aunque la actividad promedio fue de mayor amplitud, no estuvo alineada con el sacádico sino con la aparición de la diana. En el lado homolateral, sin embargo, la actividad se alineó con el movimiento sacádico. Estos resultados indican que la actividad de 5-10 Hz en la corteza parietal está implicada tanto en la respuesta visual a la aparición de la diana periférica como en la generación del movimiento antisacádico.

## RESULTADOS

La comparación estadística de la actividad diferencial de 5-10 Hz entre cada par de tareas durante el periodo de tiempo comprendido entre los 140-170 ms (periodo de máxima actividad) posteriores a la aparición de la diana no mostró diferencias significativas. La comparación de las actividades diferenciales entre las tres tareas durante el periodo 230-260 ms mostró diferencias significativas entre la tarea Antisacádica con respecto a la Prosacádica y la de No Movimiento ( $p < 0,05$ ; ANOVA medidas repetidas con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples). Así pues, estos resultados muestran que, para este periodo, la selectividad direccional en la tarea Antisacádica fue opuesta a la de la tarea Prosacádica y de No movimiento. O, dicho de otro modo, exclusivamente para la tarea Antisacádica se produjo un ERS homolateral a los 230 ms tras la aparición de la diana.

Finalmente, se comparó la actividad diferencial de 5-10 Hz entre los periodos de 140-170 ms (primer periodo) y de 230-260 ms (segundo periodo) dentro de cada tarea. Las diferencias significativas solo se encontraron en la tarea Antisacádica que fue la única cuya actividad diferencial cambió de signo entre los dos periodos (Tabla 4).

	Tarea Prosacádica	Tarea Antisacádica	Tarea de No Movimiento
<b>140-170 ms</b>	1,1 ± 1,6	0,9 ± 1,3	0,4 ± 1,4
<b>230-260 ms</b>	0,4 ± 1,6	<b>-0,7 ± 1,4</b>	0,5 ± 1,4

**Tabla 4.** Valores promedios y desviación estándar de potencia espectral diferencial (contralateral menos homolateral respecto del lado de aparición de la diana) (dB) para el conjunto de electrodos (CP5/CP6, CP3/CP4, P5/P6, P3/P4) en los periodos 140-170 ms y 230-260 ms en el rango de 5-10 Hz para cada tarea. Los valores en negrilla identifican la existencia de diferencias significativas entre periodos ( $p < 0,05$ ; ANOVA medidas repetidas con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples).

En la banda beta (15-25 Hz) en las tres tareas se observó un ERD en este rango de frecuencia que ya estaba presente antes de la aparición de la diana. En la tarea Prosacádica este ERD fue fundamentalmente homolateral a la diana y se prolongó hasta los 200 ms (Fig. 36A, D), alcanzando su máximo entre 80-170 ms (Fig. 36D, ERDh). Sin embargo, en la tarea Antisacádica, el ERD fue principalmente contralateral y se prolongó hasta los 240 ms. La selectividad direccional fue más clara en el periodo de



## RESULTADOS

140 hasta 230 ms (Fig. 36E, ERDc). En la tarea de No Movimiento, aunque también hubo un ERD durante todo el tiempo, no se encontró selectividad direccional significativa (Fig. 36F). Según estos resultados, esta actividad beta podría estar ligada a la dirección del movimiento sacádico y no a la aparición de la diana. La tabla 5 muestra los valores de la actividad diferencial de potencia espectral en las tres tareas en los dos periodos mencionados.

	<b>Tarea Prosacádica</b>	<b>Tarea Antisacádica</b>	<b>Tarea de No Movimiento</b>
<b>80-170 ms</b>	0,6 ± 0,3	-0,3 ± 0,2	-0,2 ± 0,3
<b>140-230 ms</b>	0,2 ± 0,3	-0,8 ± 0,2	-0,2 ± 0,3

**Tabla 5.** Valores promedios y desviación estándar de la actividad diferencial (contralateral menos homolateral) de potencia espectral (dB) en el rango de 15-25 Hz para el conjunto de electrodos CP5/CP6, CP3/CP4, P5/P6, P3/P4 con respecto a la aparición de la diana.

Tanto en la tarea Prosacádica como en la Antisacádica hubo un ERS en gamma que no estuvo presente en la tarea de No Movimiento. Sin embargo, la dinámica temporal de esta actividad fue diferente en las dos tareas. En la tarea Prosacádica el ERS abarcó desde los 100 ms a los 250 ms mientras que en la Antisacádica el ERS fue más retrasado en el tiempo y se localizó desde 200 a 300 ms. La actividad diferencial en la tarea Prosacádica (Fig. 36D) puso de manifiesto que hubo selectividad direccional y que esta actividad fue contralateral a la diana durante el periodo de 150 a 220 ms.

Así pues, estos resultados de dinámica espectral muestran en conjunto que: i) en la corteza parietal, la generación de la inversión sacádica necesaria para la ejecución del antisacádico ocurrió exclusivamente en la banda de 5 a 10 Hz por un aumento de potencia (ERS); ii) la actividad ERD en la banda de beta correlacionó con la preparación del movimiento, tanto en corteza frontal como en corteza parietal; y, iii) la actividad en la banda de 5 a 10 Hz, en la corteza frontal, parece ser decisiva para la producción de la respuesta Antisacádica ya que solo durante esta respuesta la actividad se alineó con el movimiento antisacádico.

## RESULTADOS

### 4.2.2.3 Microsacádicos durante las tareas Prosacádica, Antisacádica y de No movimiento

Como se vio en los apartados 4.2.1.2.1 y 4.2.1.2.2 (pag. 81-84), los resultados del análisis paramétrico y de la cinética de los movimientos oculares microsacádicos durante la prueba mostraron que la distribución de los microsacádicos estuvo modulada por las demandas cognitivas y motoras durante la tarea en curso. La tarea más demandante, en este caso la Antisacádica, se relacionó con una distribución de probabilidades de ejecución de microsacádicos, respecto a la diana periférica y al sacádico requerido, que presentó un rebote microsacádico retrasado y de menor magnitud en comparación con la tarea Prosacádica. Para discernir si la dinámica microsacádica se relacionó con la localización de la diana (clave exógena) o con la demanda de la tarea (clave endógena) se determinó, en cada tarea y para cada sujeto, el número y dirección de los microsacádicos según la localización de la diana. En este análisis se excluyeron 5 sujetos de los 21 debido a la ausencia de microsacádicos en una o varias tareas. Así, para el grupo de 16 sujetos se determinó el promedio de microsacádicos, con dirección homolateral o contralateral a la diana, durante el segundo posterior a la aparición de la diana (Tabla 6). En la tarea Prosacádica, los microsacádicos fueron significativamente más abundantes en dirección a la diana. En la tarea Antisacádica y en la de No Movimiento, sin embargo, fueron más abundantes en la dirección opuesta ( $p < 0,01$  ANOVA con medidas repetidas con corrección de Bonferroni). Es decir, la dirección de los microsacádicos no siguió la localización de la diana, sino que estuvo más relacionada con la orden dada en la tarea en curso.

Tarea Prosacádica		Tarea Antisacádica		Tarea de No Movimiento	
MicroHomo	MicroContra	MicroHomo	MicroContra	MicroHomo	MicroContra
35,3 ± 17,8	12,8 ± 8,7	4,5 ± 3,6	11,9 ± 14,7	9,4 ± 8,8	22,9 ± 15,2

**Tabla 6.** Valores medios y desviación estándar de los microsacádicos dirigidos en la dirección homolateral o contralateral a la localización de la diana.

Para determinar si esta modulación de la dinámica microsacádica era visible en la actividad cortical, se analizó el EEG usando como evento sincronizador el movimiento ocular microsacádico. Se crearon ventanas temporales de 1800 ms (desde -1000 ms hasta 800 ms respecto al microsacádico) y se corrigió la línea base sustrayendo para cada canal el valor promedio de voltaje durante el periodo de tiempo comprendido entre los 250 y los 200 ms previos al movimiento.

## RESULTADOS

### 4.2.2.3.1 ERP

La figura 37A muestra el ERP promedio desde -250 ms hasta 400 ms respecto del microsacádico para la tarea Prosacádica (en verde), la Antisacádica (en rojo) y la de No Movimiento (en amarillo) en 4 electrodos de la línea media: Fpz, FCz, Pz y Oz. Como se puede apreciar, los potenciales postsacádicos discurrieron de forma muy similar en las tres tareas. En el electrodo Oz se observó un aumento de voltaje con picos a los 110 ms y 190 ms. Los potenciales presacádicos fueron muy similares en la tarea Antisacádica y la de No Movimiento, discurriendo muy cercano a la línea base. En la tarea Prosacádica, en cambio, se observó un cambio de voltaje en -150 ms que fue negativo en las localizaciones más frontales (Fpz) y positivo en las más posteriores (Pz, Oz). En las tres tareas se observó el potencial de espiga sacádica, como un potencial positivo sobre la corteza parietal que se inició sobre los -30 ms y alcanzó el máximo a los -15 ms respecto del pico de velocidad del movimiento.

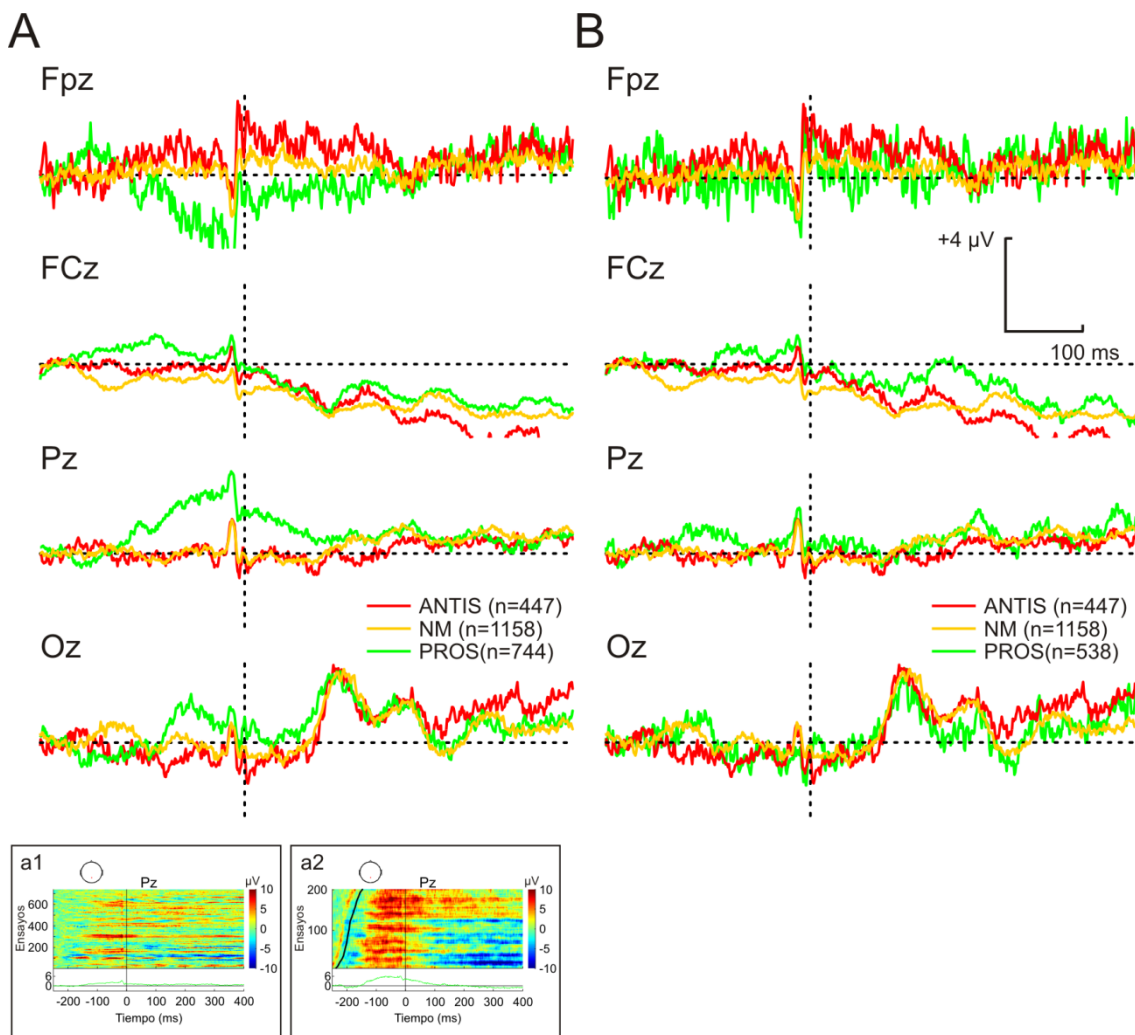


Figura 37. Potenciales relacionados a la ejecución de los microsacádicos durante el bloque mixto.

## RESULTADOS

---

En A se muestra el ERP promedio asociado al movimiento microsacádico durante el periodo de tiempo comprendido entre los -250 ms previos a su ejecución hasta los 400 ms posteriores, para las tareas Prosacádica (en verde), Antisacádica (en rojo) y la de No Movimiento (en amarillo) en los cuatro electrodos de la línea media indicados: Fpz, FCz, Pz y Oz. En **a1** se muestran los ensayos prosacádicos, en la parte superior se muestra la localización del electrodo Pz, en la parte central se muestra el voltaje asociado a cada ensayo en escala de color (los colores cálidos muestra voltajes positivos y los colores fríos voltajes negativos) y en la ventana inferior el ERP promedio para el conjunto de ensayos mostrados en la parte central para el periodo de tiempo comprendido entre los 250 ms previos al movimiento microsacádico (momento 0 ms marcado por la línea vertical en negro) hasta 400 ms después. En **a2** se muestran aquellos ensayos que presentaron un macrosacádico en los 250 ms previos al microsacádico. Los ensayos están ordenados de abajo hacia arriba de menor a mayor tiempo de ocurrencia del macrosacádico (marcado con una línea negra inclinada) respecto del microsacádico. En la parte inferior se muestra el ERP promedio para los ensayos con macrosacádicos. En B se muestra el ERP promedio para los mismos electrodos una vez sustraídos aquellos ensayos que contuvieron movimientos oculares macrosacádicos antes del microsacádico. La calibración y la polaridad del voltaje para A-B se indican en B. El número de ensayos utilizados para el promedio en cada tarea viene indicado entre paréntesis.

La presencia del potencial positivo presacádico parietal en la tarea Prosacádica, junto con el aumento de la probabilidad de ejecución de microsacádicos que ocurrió entre 150 y 250 ms después del sacádico en esta misma tarea (Fig. 22 línea verde), hizo pensar que el ERP podría estar contaminado con los potenciales postsacádicos de los sacádicos dirigidos hacia las dianas. Para confirmar esto, se realizó la búsqueda de los ensayos en los que hubo un sacádico en los 250 ms previos al microsacádico en cada tarea. Una vez seleccionados, se ordenaron los ensayos en el tiempo, según el momento de ocurrencia del sacádico. La figura 37a1 muestra la variación de voltaje para cada ensayo en el electrodo Pz y el ERP promedio para el conjunto de ensayos en los que no hubo sacádico previo y en la figura 37a2 para aquellos ensayos que presentaron un sacádico en los 250 ms previos al microsacádico. Como se puede observar en esta última figura respecto de la anterior, el sacádico (línea oblicua negra) indujo un aumento de voltaje (color rojo) a nivel de Pz. El ERP promedio asociado a estos ensayos presentó el potencial presacádico positivo que se inició sobre los -150 ms, sugiriendo que el ERP promedio en la tarea Prosacádica estaba contaminado con los potenciales postsacádicos.

Para poder comparar entre tareas, en la tarea Prosacádica, para cada sujeto se eliminaron aquellos ensayos contaminados con los sacádicos y se volvió a calcular el ERP promedio para el grupo de sujetos. Se eliminó del análisis el sujeto 12 en las tres

## RESULTADOS

tareas, porque tras la corrección, este sujeto solo presentó un ensayo sin sacádicos. La figura 37B muestra el ERP promedio para las tres tareas una vez eliminados los ensayos con sacádicos previos. Como se puede observar, tras esta corrección el potencial pre-microsacádico fue similar en las tres tareas. Tanto el potencial de espiga como el primer (P1) y segundo componente (P2) occipital mostraron valores similares de latencia y amplitud (Tabla 7). La comparación de los ERPs promedio entre tareas en el periodo comprendido entre los -250 ms hasta los 400 ms no mostraron diferencias significativas ( $p < 0,05$ , FDR corrección para múltiples comparaciones).

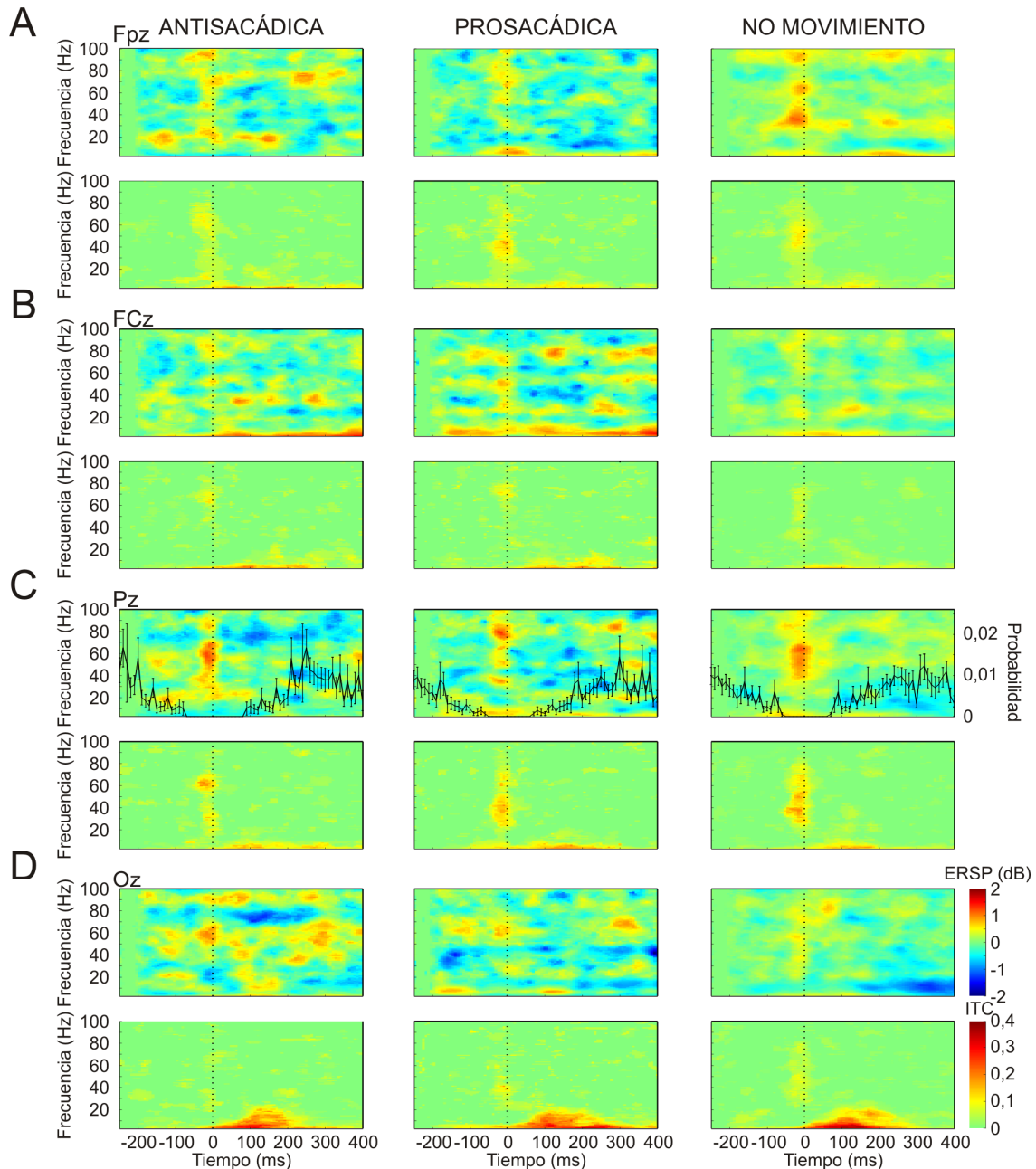
	Potencial de Espiga		P1		P2	
	Latencia (ms)	Voltaje ( $\mu$ V)	Latencia (ms)	Voltaje ( $\mu$ V)	Latencia (ms)	Voltaje ( $\mu$ V)
<b>P</b>	-17,1 $\pm$ 5,6	3,7 $\pm$ 2,9	115,2 $\pm$ 11,7	5,9 $\pm$ 2,8	199,4 $\pm$ 13,5	4,2 $\pm$ 2,8
<b>A</b>	-15,3 $\pm$ 4,9	2,1 $\pm$ 1,4	114,3 $\pm$ 9,8	5,1 $\pm$ 2,8	202,0 $\pm$ 14,5	4,6 $\pm$ 2,9
<b>NM</b>	-15,6 $\pm$ 3,8	1,7 $\pm$ 1,7	116,0 $\pm$ 12,6	4,1 $\pm$ 2,4	195,2 $\pm$ 12,2	2,9 $\pm$ 2,4

**Tabla 7.** Media y desviación estándar de la latencia y del voltaje en el electrodo Pz, para el potencial de espiga, y en el electrodo Oz para los componentes de la onda lambda, asociados a los microsacádicos durante el bloque mixto.

### 4.2.2.3.2 Dinámica espectral

El análisis de la potencia espectral e ITC relacionado al momento de ejecución del microsacádico reveló una dinámica similar durante las tres tareas (Fig. 38).

## RESULTADOS



**Figura 38. Potencia espectral relacionada al evento (ERSP) y coherencia de fase entre ensayos (ITC) asociados al movimiento microsacádico.** En A-D se muestra la potencia espectral (ERSP) y la coherencia de fase entre ensayos (ITC) asociadas a los movimientos oculares microsacádicos en el rango de frecuencia de 3 a 100 Hz durante las tareas Antisacádica (primera columna), Prosacádica (segunda columna) y de No Movimiento (tercera columna) en cuatro electrodos de la línea media: Fpz (A), FCz (B), Cz (C) y Oz (D). Para cada electrodo se muestra en la fila superior el resultado del análisis de la potencia espectral relacionada al evento: en color distinto del verde se muestran las actividades significativas ( $p < 0,01$ ) con respecto a línea base (-250 a -200 ms) y en la fila inferior se muestra las actividades significativas (color distinto del verde,  $p < 0,01$ ) resultantes del análisis de la coherencia de fase entre ensayos. La línea de puntos discontinua en cada figura muestra el pico de velocidad máxima del microsacádico. Se muestran las barras de calibración para la potencia espectral: los colores cálidos indican aumentos de potencia espectral y los colores fríos indican disminuciones de potencia espectral

## RESULTADOS

---

respecto a línea base. Igualmente, se muestra la barra de calibración de la coherencia de fase entre ensayos, cuanto mayor es el valor de coherencia más cálido es el color. En C (fila superior) también se muestra en trazo de color negro la distribución media de probabilidad de ejecución de microsacádicos y su error estándar en cada tarea.

La actividad fue débil y poco consistente. De 3-8 Hz, durante el periodo de -100 a 0 ms hubo un ERS frontocentral (Fig. 38A-B, fila superior) en la tarea Prosacádica y en la de No movimiento. En las tareas Prosacádica y de No movimiento el ERS también se observó a nivel parietal (Fig. 38C, fila superior). En los últimos 50 ms antes del microsacádico se produjo un ERS de 30-80 Hz en las tres tareas, que fue más evidente a nivel parietal (Fig. 38C, fila superior). Tras el microsacádico se observó un ERS de 3-8 Hz a nivel fronto-central en las tres tareas, que fue más duradero en las tareas Prosacádica y Antisacádica. A nivel occipital se observó un ERS en theta que se localizó entre los 100 y los 200 ms en la tarea Prosacádica y la Antisacádica (Fig. 38D, fila superior). En el ITC, durante los 50 ms previos al movimiento, hubo un aumento de actividad en la banda de 30-80 Hz en las tres tareas, siendo más evidente a nivel parietal (Fig. 38C, fila inferior). Coincidiendo con los potenciales postsacádicos, de 100 a 300 ms hubo un aumento de ITC en la banda de 3-20 Hz a nivel occipital (Fig. 38D, fila inferior).

El análisis estadístico no mostró diferencias significativas ( $p < 0,05$ , FDR para comparaciones múltiples) entre tareas. Aunque la distribución y dirección de los microsacádicos estuvo modulada por la tarea en curso, a nivel cortical no se encontraron diferencias en la actividad relacionada con la ejecución de los microsacádicos en las diferentes tareas.

### **4.2.3. Antisacádicos erróneos**

En la tarea Antisacádica se seleccionaron los ensayos asociados a los errores de dirección en cada sujeto y se utilizaron para analizar las actividades corticales relacionadas con el error y poderlas comparar con la actividad durante las tres tareas. Teóricamente, sería esperable que la dinámica cortical durante un antisacádico con error de dirección se correspondiera con la de un prosacádico en la misma dirección.

Como se ha descrito anteriormente, todos los sujetos realizaron la prueba de forma muy satisfactoria. En la tarea Antisacádica el porcentaje de errores de dirección



## RESULTADOS

---

fue el más alto de las tres tareas y supuso un  $11,4 \pm 7,7$  %. Este porcentaje se correspondió con solo 187 ensayos, con una media de  $9 \pm 6$  ensayos incorrectos por sujeto.

Se analizó el tiempo de reacción y la actividad cortical asociados a estos errores y se compararon estadísticamente con los resultados obtenidos del análisis de las tareas Prosacádica, Antisacádica y de No Movimiento.

### ***4.2.3.1. Tiempos de reacción***

Los movimientos oculares sacádicos asociados a los errores de dirección en la tarea Antisacádica mostraron tiempos de reacción ( $182,9 \pm 55,0$  ms) similares a los Prosacádicos ( $202,5 \pm 31,9$  ms) y significativamente menores ( $p < 0,01$ , t para muestras relacionadas) que los Antisacádicos ( $263,8 \pm 28,7$  ms).

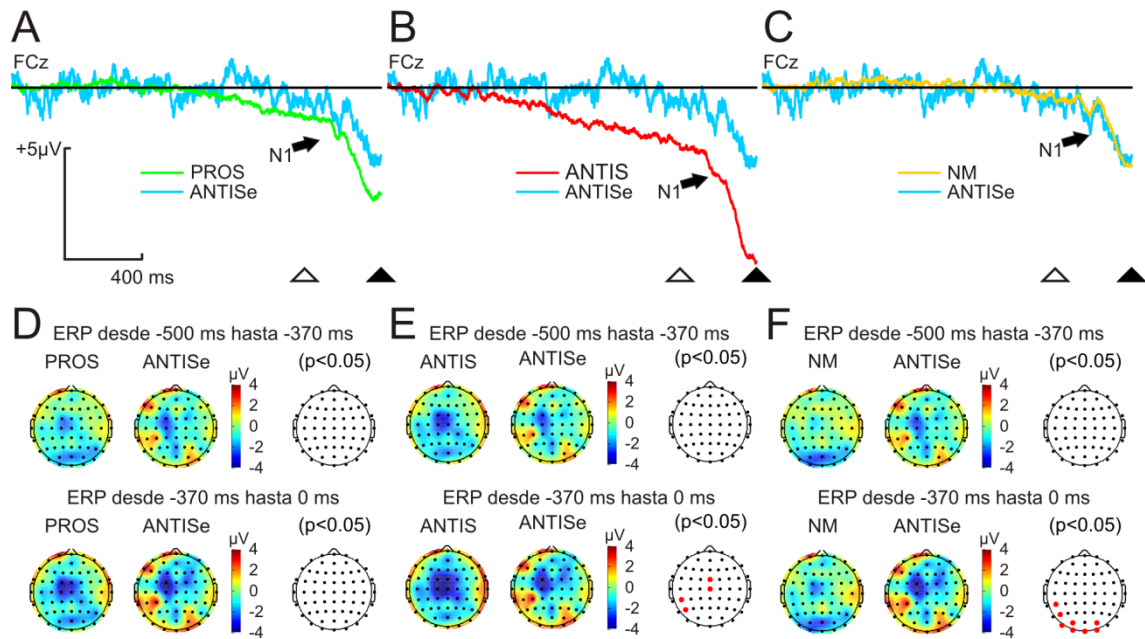
### ***4.2.3.2. Actividad EEG***

#### ***4.2.3.2.1. Periodo Preparatorio***

Con el fin de comparar la actividad cortical asociada a los ensayos incorrectos con la actividad en las tareas Prosacádica, Antisacádica y de No Movimiento, se calculó el ERP promedio para cada sujeto durante el Periodo Preparatorio y a continuación el ERP promedio para el grupo de sujetos (Fig. 39). Al igual que ocurrió durante las tres tareas ya analizadas, la extinción del punto de fijación central indujo un potencial evocado visual (el componente N1 está indicado por la flecha en negro) que también fue visible en los ensayos con los antisacádicos erróneos. Sin embargo, los antisacádicos erróneos a nivel fronto-central solo se asociaron con un incremento suave de negatividad durante la última parte del Periodo Instructivo. La desaparición del punto de fijación central indujo un aumento de la negatividad fronto-central. Durante el Periodo Instructivo y el Gap, la negatividad presentó una localización fronto-central algo lateralizada hacia el hemisferio izquierdo. A nivel occipital, durante los dos periodos, se observó un potencial positivo (Fig. 39D-F, segunda columna). Durante el Periodo Instructivo, entre -500 y -370 ms no se encontraron diferencias en voltaje entre los antisacádicos erróneos y las otras tres tareas (Fig. 39D-F, fila superior).



## RESULTADOS



**Figura 39. Potenciales relacionados al evento (ERP) y comparación estadística de los mapas de voltaje de los ensayos antisacádicos erróneos durante el Periodo Preparatorio.** En A-C se muestra el gran promedio durante el Periodo Preparatorio en el electrodo FCz para los antisacádicos erróneos (trazo azul) con respecto a las otras tres tareas: la tarea Prosacádica (trazo verde, A), la tarea Antisacádica (trazo rojo, B) y la tarea de No Movimiento (trazo amarillo, C). El triángulo de color blanco marca la extinción del punto de fijación central y el triángulo en negro marca la aparición de la diana periférica (momento 0 ms). Al igual que ocurrió durante las tres tareas ya analizadas, la extinción del punto de fijación central indujo un potencial evocado visual (el componente N1 está indicado por la flecha en negro) visible en los antisacádicos erróneos sobre el promedio. Los antisacádicos erróneos a nivel fronto-central solo se asociaron con un incremento lento de negatividad durante la última parte del Periodo Instructivo. La desaparición del punto de fijación central indujo un aumento de la negatividad fronto-central. Durante el Periodo Instructivo y el Gap, la negatividad presentó una localización fronto-central lateralizada hacia el hemisferio izquierdo. A nivel occipital, durante los dos periodos, se observó un potencial positivo (segunda columna, D-F). En D-F las dos primeras columnas muestran la distribución de voltaje durante el Periodo Instructivo (fila superior) y durante el Periodo Gap (fila inferior) en las ventanas de tiempo indicadas. La tercera columna en cada figura muestra los electrodos que alcanzaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en la comparación entre cada par de tareas para ambos periodos de tiempo. Durante el Periodo Instructivo entre -500 y -370 ms no se encontraron diferencias en voltaje entre los antisacádicos erróneos y las otras tres tareas (fila superior, D-F). Durante el Periodo Gap la tarea Antisacádica mostró una negatividad fronto-central y centro-parietal lateralizada hacia el hemisferio izquierdo mayor que en los antisacádicos erróneos (fila inferior, E). También se encontraron diferencias con respecto a la tarea de No Movimiento en localizaciones centro-parietales (hemisferio izquierdo) y parieto-occipitales (fila inferior, F). Entre los antisacádicos erróneos y la tarea Prosacádica no se encontraron diferencias significativas.

## RESULTADOS

---

Durante el Periodo Gap se encontraron diferencias significativas entre los antisacádicos erróneos y la tarea Antisacádica (permutaciones,  $p < 0,05$ , FDR corrección para múltiples comparaciones) en localizaciones fronto-centrales y centro-parietales en el hemisferio izquierdo debido a que el voltaje fue más negativo en la tarea Antisacádica. También se encontraron diferencias (permutaciones  $p < 0,05$ , FDR corrección para múltiples comparaciones) con respecto a la tarea de No Movimiento en localizaciones centro-parietales (hemisferio izquierdo) y parieto-occipitales. Estas diferencias se debieron al voltaje positivo de localización posterior en los ensayos erróneos en comparación a la negatividad asociada a la tarea de No Movimiento. Entre los antisacádicos erróneos y la tarea Prosacádica no se encontraron diferencias significativas, lo que es congruente con el supuesto de que un antisacádico errado es similar a un prosacádico. La mayor positividad en las regiones parietales y occipitales durante los ensayos errados podría estar relacionada con que estas regiones podrían estar controlando la ejecución de sacádicos involuntarios, evitando, por tanto, la ejecución de un sacádico erróneo en la prueba Antisacádica y la ejecución de cualquier sacádico en la prueba de No Movimiento.

### ***4.2.3.2.2. Periodo Ejecutivo***

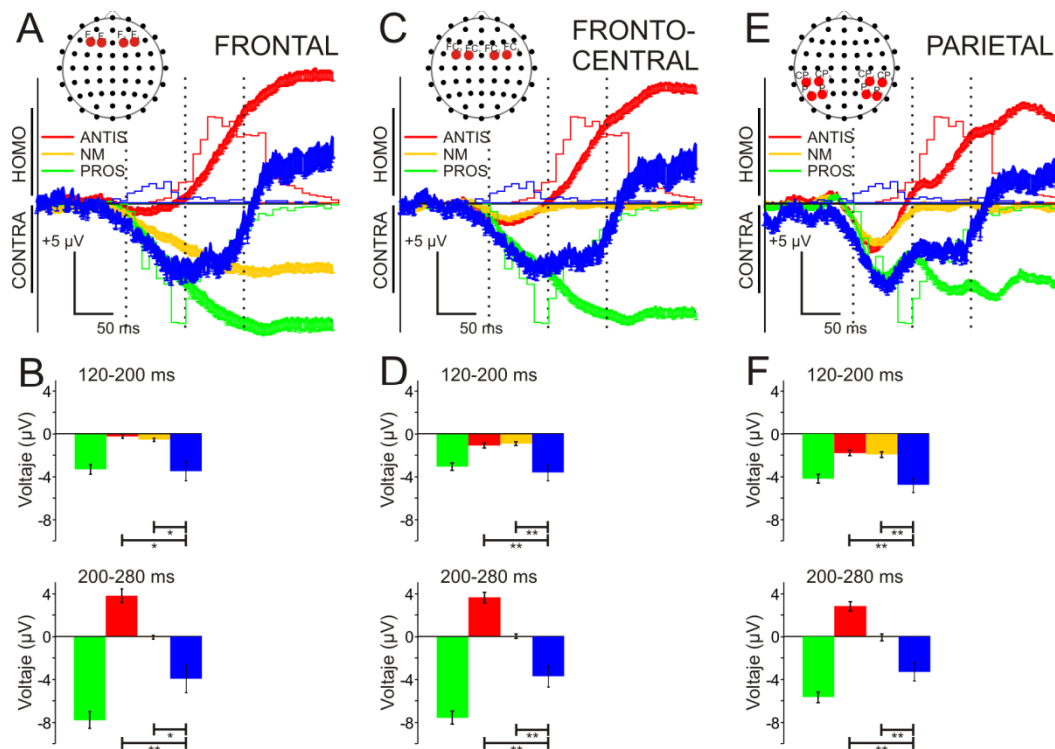
Como se acaba de presentar, los resultados de los tiempos de reacción y de voltaje, asociados a los antisacádicos erróneos, mostraron similitudes con aquellos asociados a la tarea Prosacádica. Cabría preguntarse si la actividad cortical relacionada con la localización de la diana también fue similar. Para ello, se calculó el ERL promedio respecto a la localización de la diana en los electrodos seleccionados de la corteza frontal, fronto-central y de la corteza parietal para cada sujeto y para el conjunto de sujetos durante los antisacádicos incorrectos y se compararon con los obtenidos para las otras tareas. La figura 40A, C y E muestra el ERL promedio para los ensayos antisacádicos erróneos (trazo azul), respecto de los obtenidos en la tarea Antisacádica (trazo rojo), Prosacádica (trazo verde) y de No Movimiento (trazo amarillo) durante el periodo de tiempo comprendido entre la aparición de la diana (0 ms) y 400 ms después. El ERL puso de manifiesto que el voltaje fue mayor en el lado contralateral a la diana periférica hasta aproximadamente los 300 ms, a partir de aquí el voltaje se invirtió. Además, en cada tarea se calculó el voltaje promedio para el periodo comprendido entre los 120 ms y los 200 ms y entre 200 y 280 ms (líneas punteadas) tras la aparición de la diana y se comparó estadísticamente el voltaje de los antisacádicos erróneos con el

## RESULTADOS

voltaje durante las otras tres tareas (Fig. 40B, D y F), (ANOVA con medidas repetidas,  $p < 0,05$  corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples). El voltaje para los antisacádicos erróneos fue significativamente mayor que en la tarea Antisacádica y en la de No Movimiento, pero no mostró diferencias respecto de la Prosacádica, en ninguno de los dos periodos para las tres localizaciones estudiadas.

El que en los antisacádicos erróneos, el voltaje fuera similar al de la tarea Prosacádica y mayor que en las tareas que implican una inhibición de movimiento, también sugiere que esta diferencia de voltaje puede estar relacionada con la falta de control inhibitorio en los antisacádicos erróneos.

Así pues, los resultados obtenidos de los antisacádicos erróneos muestran que: i) los tiempos de reacción de los antisacádicos erróneos fueron similares a los de los movimientos prosacádicos; ii) durante el periodo Gap, los antisacádicos erróneos se caracterizaron por una mayor positividad en las cortezas parietal y occipital respecto de las tareas Antisacádica y de No Movimiento; y, iii) a nivel de voltaje, durante los tres periodos analizados (Instructivo, Gap y Ejecutivo), no se encontraron diferencias entre los antisacádicos erróneos y los prosacádicos.



**Figura 40. Lateralización relacionada al evento (ERL) durante el Periodo Ejecutivo.** En A, C y E se muestra, respectivamente, el ERL promedio de la actividad en voltaje en corteza frontal, fronto-central y

## RESULTADOS

---

parietal desde la aparición de la diana periférica hasta 400 ms después para la tarea Prosacádica (en verde), Antisacádica (en rojo), de No Movimiento (en amarillo) y para los errores de dirección en la tarea Antisacádica (en azul). Las líneas verticales discontinuas indican los periodos de tiempo de 120-200 ms y de 200-280 ms. Superpuestas y siguiendo el mismo código de color se muestran los histogramas de los tiempos de reacción de los movimientos sacádicos. En B, D y F se muestran los valores medios y el error estándar de la media del ERL en el tiempo comprendido entre los 120 y los 200 ms y entre los 200 y los 280 ms tras la aparición de la diana. Los asteriscos muestran las diferencias estadísticas (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ).

### ***4.3 Comparación de movimientos oculares durante la tarea Prosacádica y durante la exploración visual de imágenes***

Para completar el análisis de la actividad relacionada con los movimientos oculares sacádicos se compararon las características paramétricas de los movimientos sacádicos (tanto macro como microsacádicos) y su dinámica cortical en la prueba Prosacádica del bloque mixto y en la prueba de exploración visual de imágenes. Debido a la baja tasa de microsacádicos que mostró uno de los sujetos experimentales, el análisis se realizó con 12 de los 13 sujetos.

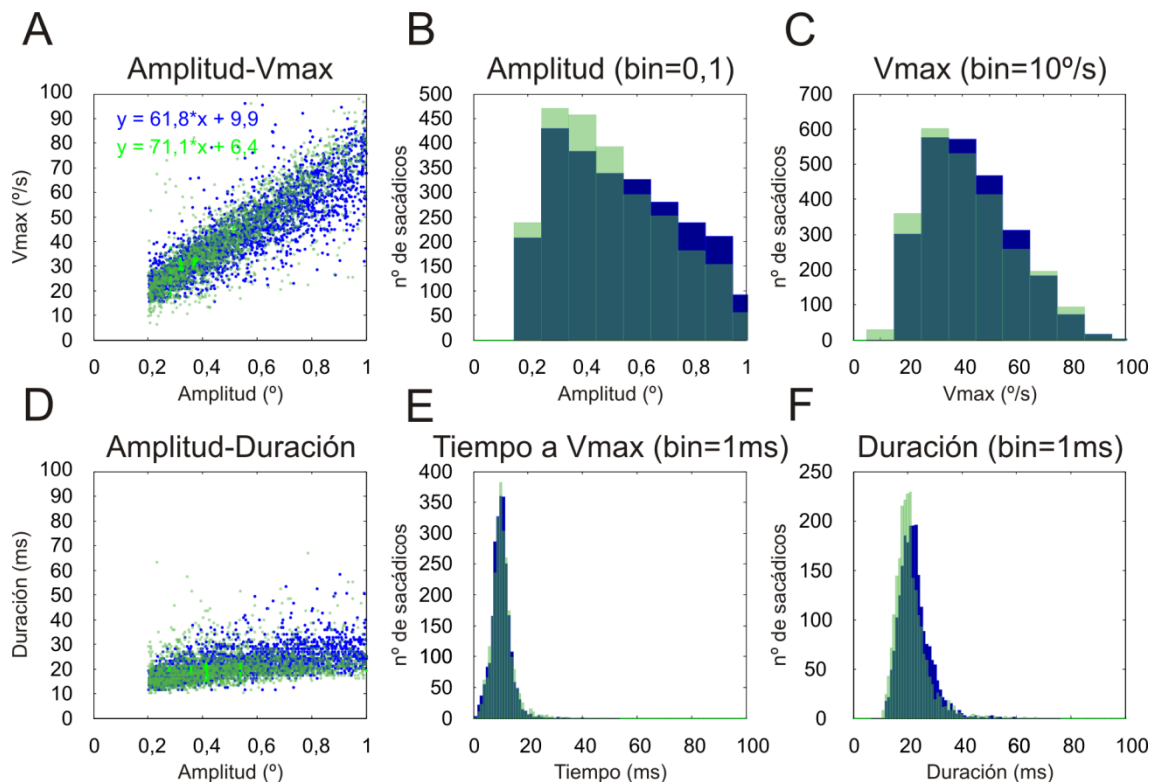
#### ***4.3.1 Análisis paramétrico y de la cinética de los movimientos oculares microsacádicos***

Se obtuvieron las relaciones de amplitud-velocidad máxima y amplitud-duración, así como las distribuciones de las amplitudes, velocidades máximas, tiempos en alcanzar la velocidad máxima y duraciones de los movimientos oculares microsacádicos durante la tarea Prosacádica y durante la exploración visual de imágenes. La figura 41 muestra estas relaciones y distribuciones para los movimientos microsacádicos durante la exploración visual de imágenes (en azul) y durante la tarea Prosacádica (en verde) para el conjunto de los 12 sujetos analizados. Se calculó para cada sujeto los valores de media y desviación estándar de la amplitud, velocidad máxima, tiempo en alcanzar la velocidad máxima y duración de los movimientos oculares microsacádicos. La Tabla 8 muestra la media y la desviación estándar de los parámetros medidos para el conjunto de sujetos en las dos pruebas. No se encontraron diferencias significativas entre tareas.

## RESULTADOS

	PRO	IMAGEN
<b>Amplitud (°)</b>	$0,50 \pm 0,05$	$0,53 \pm 0,06$
<b>Velocidad máxima (°/s)</b>	$43,88 \pm 6,45$	$42,54 \pm 5,34$
<b>Tiempo v. max (ms)</b>	$10,16 \pm 1,61$	$9,92 \pm 0,93$
<b>Duración (ms)</b>	$20,24 \pm 2,73$	$21,94 \pm 2,15$

**Tabla 8.** Valores (media  $\pm$  desviación estándar) de los parámetros de amplitud, velocidad máxima, tiempo en alcanzar la velocidad máxima (tiempo v.max) y duración de los movimientos oculares microsacádicos durante la tarea Prosacádica y durante la exploración visual de imágenes.



**Figura 41.** Análisis paramétrico de los movimientos oculares microsacádicos durante la exploración de imágenes y durante la tarea Prosacádica. En A-F se muestran, superpuestas, las relaciones de amplitud-velocidad máxima (A) y amplitud-duración (D), así como las distribuciones de amplitud (B), velocidad máxima (C), tiempo en alcanzar la velocidad máxima (E) y duración (F) de los movimientos oculares microsacádicos durante la exploración de imágenes (azul) y durante la tarea Prosacádica (verde).

### 4.3.1.1 Distribución de probabilidad de ejecución de microsacádicos

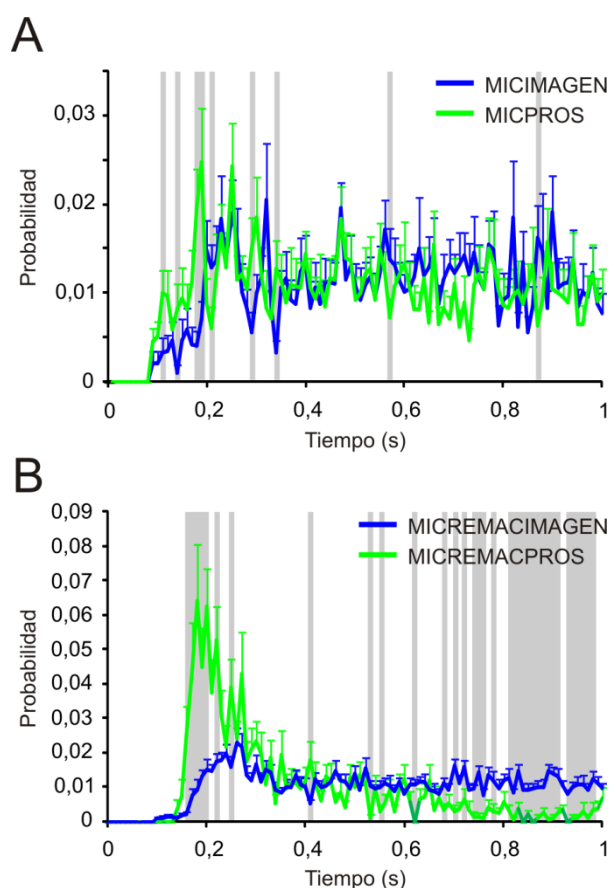
La distribución de probabilidad de ejecución de movimientos oculares microsacádicos durante la realización de ambas pruebas mostró perfiles muy similares. La figura 42A muestra la distribución de probabilidad de microsacádicos respecto de otros microsacádicos en una ventana de 1 segundo para la tarea Prosacádica (en verde) y para la exploración visual de imágenes (en azul). En ambas pruebas tras la ejecución de

## RESULTADOS

---

un microsacádico se dio un periodo de tiempo en el que no se realizó ningún otro movimiento ocular microsacádico. Este periodo abarcó hasta los 90 ms. A partir de aquí la probabilidad de ejecución de microsacádicos comenzó a aumentar en ambas pruebas, alcanzando el máximo a los 230-260 ms en la prueba de exploración y a los 190 en la tarea Prosacádica. El análisis estadístico mostró diferencias (sombreado gris  $p < 0,05$ , Wilcoxon para muestras relacionadas) que fueron más consistentes en el periodo de tiempo de 180 a 190 ms. También se analizó la distribución de probabilidad de microsacádicos respecto del macrosacádico en la tarea Prosacádica y en la prueba de exploración de imágenes. La figura 42B muestra ambas distribuciones (para la tarea Prosacádica en verde y para la exploración de imágenes en azul) así como las diferencias estadísticas ( $p < 0,05$ , Wilcoxon para muestras relacionadas). En la tarea Prosacádica, tras la ejecución del sacádico dirigido hacia la diana hubo un periodo en el cual no se realizó ningún movimiento microsacádico. Los primeros movimientos tuvieron lugar a los 140 ms y la máxima probabilidad de ejecución de microsacádicos tuvo lugar entre 180 y 200 ms. Durante la exploración de imágenes, tras la ejecución de un sacádico, también hubo un periodo sin sacádicos en la que los primeros microsacádicos comenzaron a aparecer a los 90 ms y la máxima probabilidad se alcanzó entre los 200 y los 280 ms. Las principales diferencias tuvieron lugar entre los 160 y los 220 ms. En este periodo, el rebote microsacádico fue mayor y se dio antes en la tarea Prosacádica. Hubo un segundo periodo, entre 810 y 950 ms, en el que también se marcaron diferencias y en el cual la probabilidad de ejecución de microsacádicos fue mayor en la prueba de exploración de imágenes.

## RESULTADOS



**Figura 42. Distribuciones de probabilidad de ejecución de movimientos oculares microsacádicos.** En A se muestra la distribución de probabilidad de ejecución de microsacádicos con respecto a otro microsacádico durante la exploración de imágenes (trazo azul) y durante la tarea Prosacádica (trazo verde). En B se muestra la distribución de probabilidad de microsacádicos respecto de un macrosacádico durante la exploración de imágenes (trazo azul) y durante la tarea Prosacádica (trazo verde). El sombreado gris muestra las diferencias estadísticas ( $p < 0,05$ ).

### 4.3.2 Actividad EEG

Como se ha explicado anteriormente, se crearon ventanas de 1800 ms en torno al movimiento ocular con 1000 ms por delante y 800 ms por detrás del mismo. Cuando el movimiento analizado fue un macrosacádico, se corrigió la línea base durante el periodo comprendido entre los 400 y los 500 ms una vez que se extinguieron los potenciales postsacádicos. Para los microsacádicos, se corrigió la línea base durante el periodo comprendido entre -250 y -200 ms. Esta línea base no se pudo utilizar para los macrosacádicos debido a que durante la tarea Prosacádica este periodo coincidió con el Periodo Gap donde, como ya se ha explicado, ocurrieron cambios de voltaje de gran amplitud contingente con la desaparición de la diana de color.

#### 4.3.2.1 ERP

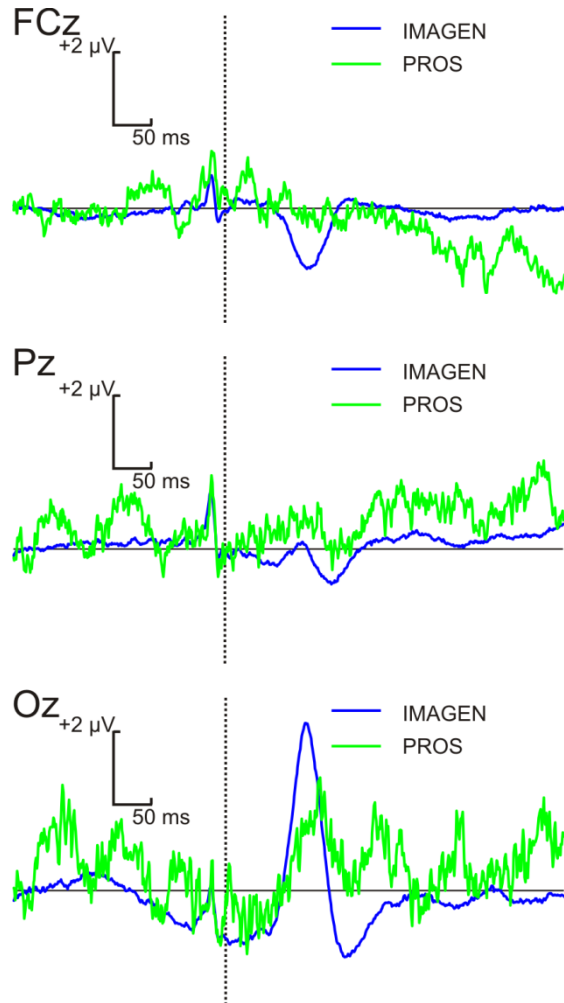
##### 4.3.2.1.1 Movimientos oculares microsacádicos

Se compararon los ERPs promedio de los movimientos oculares microsacádicos realizados durante las tareas Prosacádica y la exploración visual de imágenes. La figura 43 muestra el ERP promedio en tres electrodos de la línea media (FCz, Pz y Oz) durante el periodo de tiempo comprendido entre -250 y 400 ms para los microsacádicos durante



## RESULTADOS

la tarea Prosacádica (en verde) y durante la exploración de imágenes (en azul). A pesar de que las principales diferencias entre tareas se observaron en la magnitud y latencia de los potenciales postsacádicos, éstas no alcanzaron la significación estadística. La magnitud fue mayor y la latencia más corta para los potenciales asociados a los microsacádicos en la prueba de exploración de imágenes.



**Figura 43. Potenciales relacionados al evento (ERP) durante los movimientos microsacádicos.** Se muestra el ERP promedio asociado a los movimientos microsacádicos durante la exploración de imágenes (en azul,  $n=2600$ ) y durante la tarea Prosacádica (en verde,  $n=361$ ) para los electrodos de la línea media FCz, Pz y Oz durante el periodo de tiempo comprendido entre los -250 ms y los 400 ms con respecto al momento de velocidad máxima del movimiento ocular (indicado por la línea negra vertical punteada). La línea negra horizontal representa el valor de la línea base. La calibración y la polaridad del voltaje se muestran en cada figura.

### 4.3.2.1.2 Movimientos oculares macrosacádicos

Al analizar los ERP promedios para los movimientos sacádicos durante la tarea Prosacádica y durante la exploración de imágenes se observaron perfiles muy diferentes. La figura 44A muestra el ERP promedio en los electrodos FCz, Pz y Oz durante el periodo comprendido entre -250 y 400 ms. En negro se muestra el ERP promedio para los sacádicos durante la tarea Prosacádica y en azul durante la exploración de imágenes. Los potenciales presacádicos discurrieron de forma muy similar en ambos casos, si bien en el electrodo FCz se registró un potencial positivo que comenzó 100 ms antes del

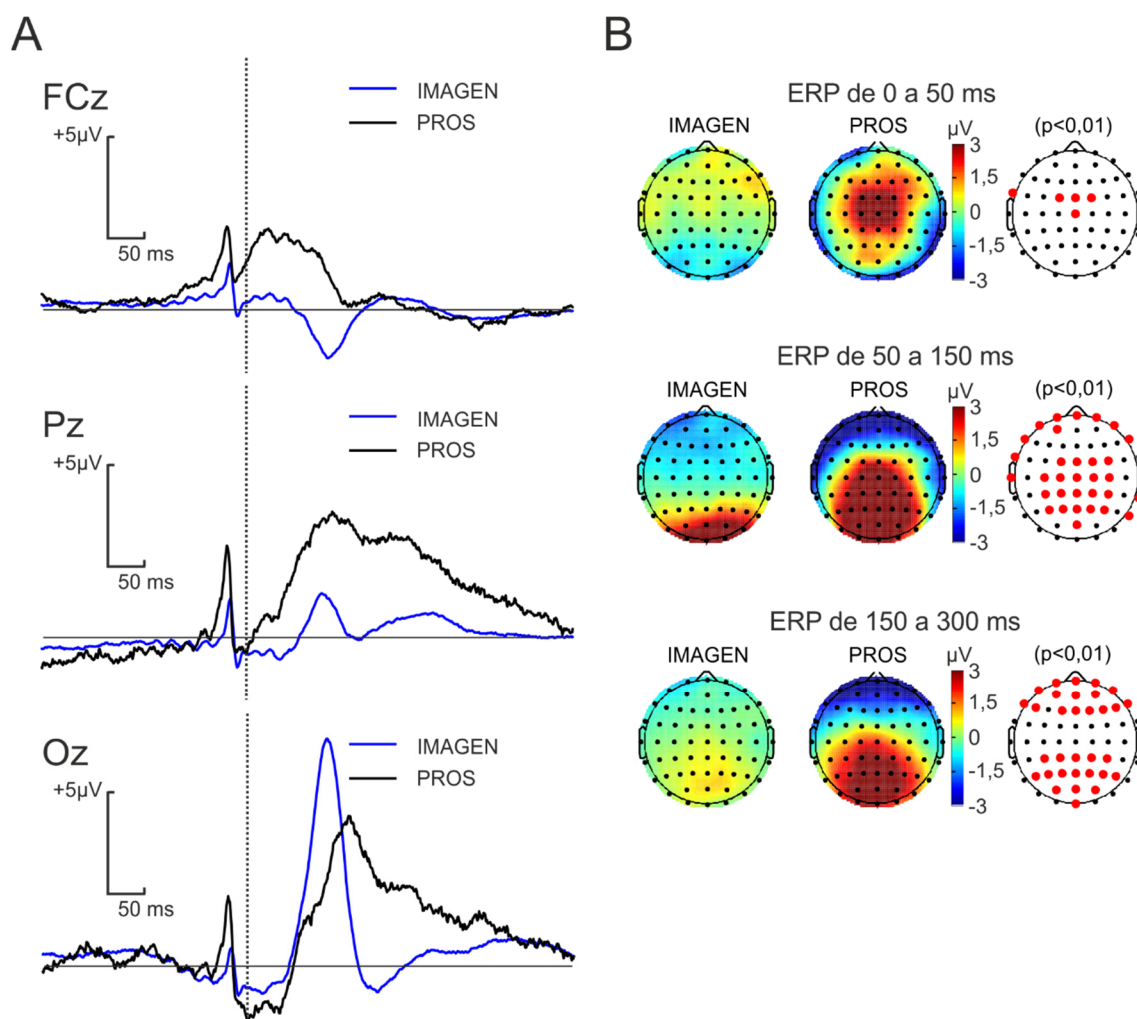


## RESULTADOS

---

movimiento y fue mayor en la tarea Prosacádica. El potencial de espiga sacádica se alcanzó a los  $-24,4 \pm 2,7$  ms durante la tarea Prosacádica y a los  $-19,7 \pm 1,1$  ms en la de la exploración de imágenes y fue mayor siempre en la tarea Prosacádica al igual que el tamaño medio de los sacádicos. Inmediatamente después del potencial de espiga sacádica, en el electrodo FCz se observó un potencial positivo que fue mucho mayor y más duradero durante la tarea Prosacádica que en la tarea de exploración. Durante la tarea de exploración de imágenes, sin embargo, se produjo un potencial negativo, que alcanzó su máximo de voltaje a los  $103,9 \pm 13,3$  ms y que no se observó en la tarea Prosacádica. En el electrodo Pz, durante la exploración de imágenes, se registró un potencial positivo con amplitud máxima a los  $97,9 \pm 14,1$  ms seguido de otro de menor amplitud a los  $221,0 \pm 35,0$  ms. En la tarea Prosacádica, en este mismo electrodo, estos componentes positivos fueron de mayor amplitud y los máximos se localizaron a los  $106,0 \pm 17,8$  ms y a los  $187,3 \pm 32,2$  ms. En Oz, el registro estuvo dominado por un potencial positivo que alcanzó su máximo a los  $99,0 \pm 6,6$  ms para la exploración de imágenes y a los  $122,3 \pm 16,1$  ms para la tarea Prosacádica.

La comparación entre pruebas puso de manifiesto que no hubo diferencias significativas durante los 250 ms previos al movimiento. En los 50 ms posteriores al mismo, el análisis mostró diferencias significativas en localizaciones fronto-centrales, donde se registró una positividad mayor durante la tarea Prosacádica (Fig. 44B). Durante el periodo comprendido entre 50 y 150 ms hubo una negatividad frontal y una positividad parieto-occipital en ambas pruebas, si bien la tarea Prosacádica, y como en el periodo anterior, mostró una positividad central que no estuvo presente durante la exploración de imágenes. Las diferencias se localizaron a nivel frontal (con una negatividad mayor en la tarea Prosacádica) y centro-parietal (con una positividad mayor en la tarea Prosacádica). A partir de los 150 ms, en la tarea Prosacádica, se mantuvo la negatividad frontal y la positividad centro-parieto-occipital. Las diferencias se mantuvieron en las mismas localizaciones frontales y centro-parieto-occipitales (Fig. 44B).



**Figura 44. Potenciales relacionados al evento (ERP) y comparación estadística de los mapas de voltaje asociados a los movimientos oculares macrosacádicos.** En esta figura se sigue el mismo esquema que en la figura 43 pero utilizando como sincronizador el movimiento macrosacádico durante la exploración de imágenes (trazo azul en A,  $n=4093$ ) y durante la tarea Prosacádica (trazo negro en A,  $n=642$ ). En B se representa la topografía del voltaje asociado a los macrosacádicos durante la exploración de imágenes (primera columna) y durante la tarea Prosacádica (segunda columna) así como las diferencias estadísticas ( $p < 0,05$ , tercera columna puntos rojos) en distintos periodos temporales (indicados en la cabecera de cada figura).

## 4.3.2.2 Dinámica espectral

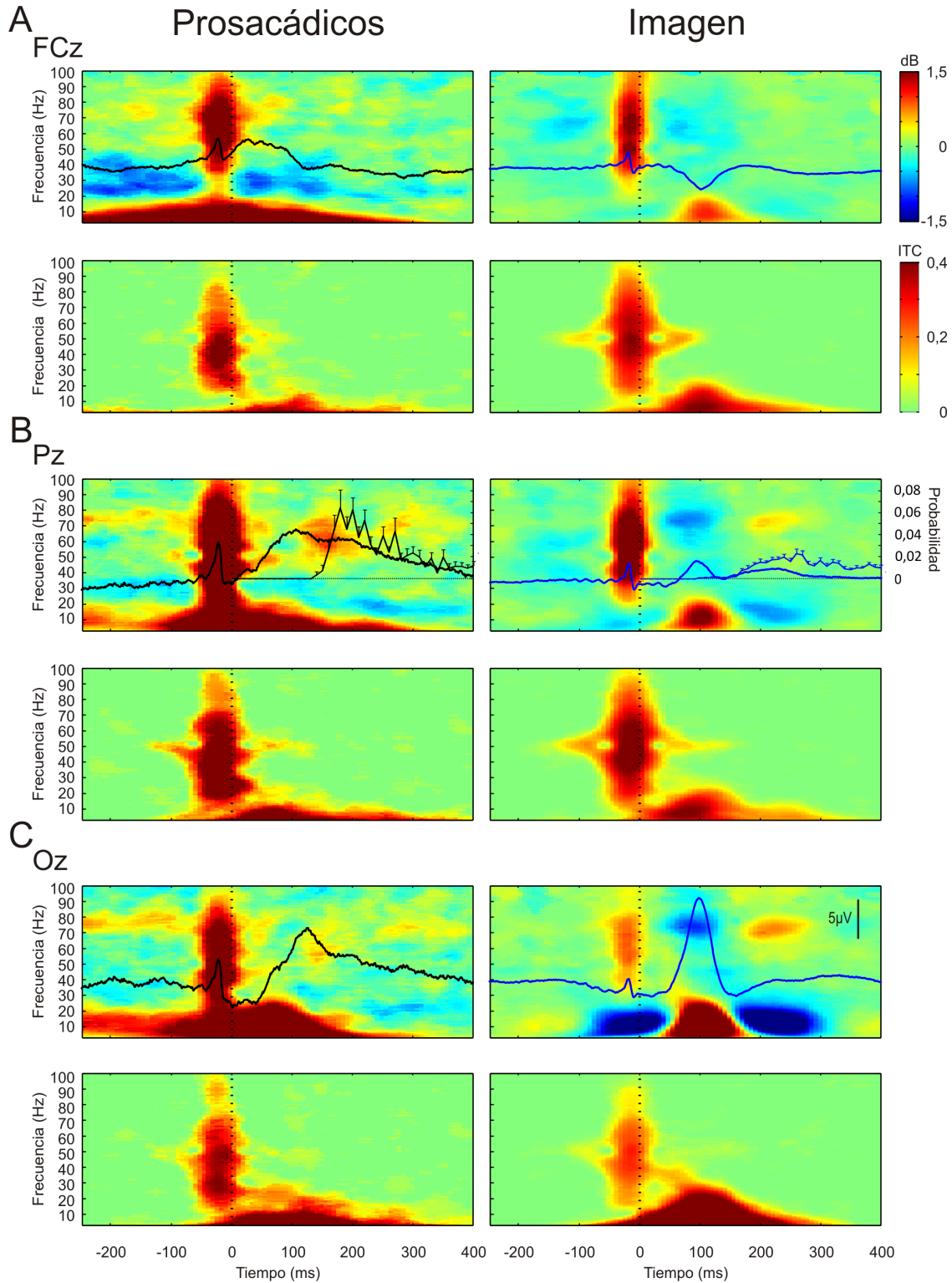
### 4.3.2.2.1 Movimientos oculares microsacádicos

Tanto los resultados sobre la cinética de los movimientos microsacádicos como del análisis del EEG mostraron pocas diferencias entre las pruebas analizadas, a pesar de la distinta naturaleza existente entre las pruebas.

## RESULTADOS

### 4.3.2.2.2 Movimientos oculares macrosacádicos

Se estudió la dinámica espectral (ERSP e ITC) asociada a los movimientos oculares sacádicos durante la tarea Prosacádica y durante la exploración visual de imágenes (Fig. 45).



**Figura 45.** Potencia espectral relacionada al evento (ERSP) y coherencia entre ensayos (ITC)

## RESULTADOS

---

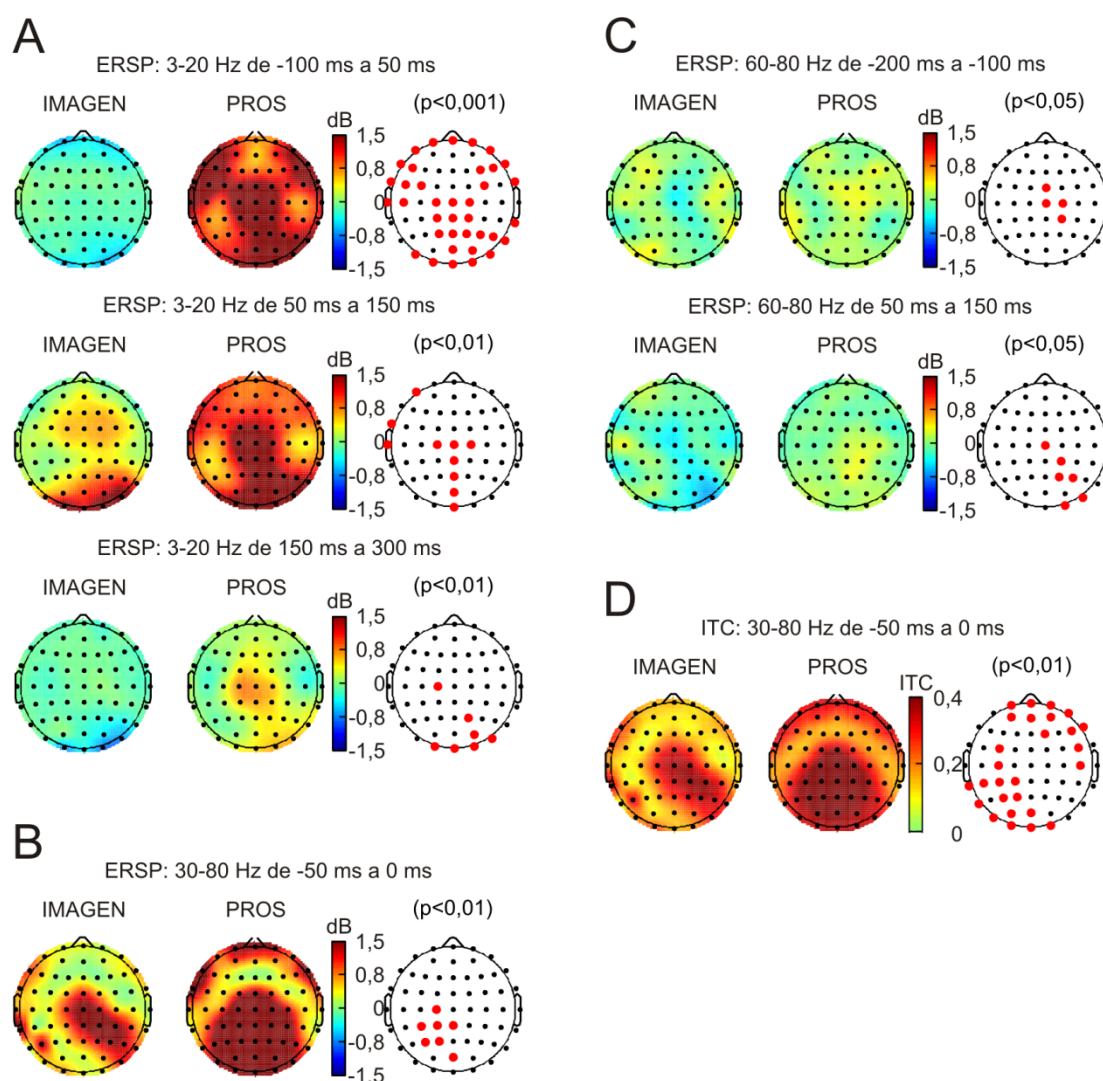
**asociado a los movimientos macrosacádicos durante la tarea Prosacádica y la exploración visual de imágenes.** Para los electrodos de la línea media FCz (A), Pz (B) y Oz (C) se muestran los resultados del análisis de ERSP (A-C, fila superior) respecto a línea base (400 ms hasta 500 ms tras los movimientos) y del análisis de ITC (A-C, fila inferior). En color distinto del verde se muestran las actividades significativas (bootstrap  $p < 0,01$ ). La línea vertical discontinua en negro marca el momento de velocidad máxima del macrosacádico. Superpuesto sobre la ventana de resultados del ERSP para cada electrodo se muestra el ERP promedio (línea gruesa en negro) asociado a la tarea Prosacádica (en negro, primera columna) y a la exploración de imágenes (en azul, segunda columna). En B se muestra, además, la distribución temporal de probabilidad media y error estándar de ejecución de microsacádicos respecto del macrosacádico durante la tarea Prosacádica (línea negra, primera columna) y durante la exploración de imágenes (línea azul, segunda columna). Para el análisis del ERSP los colores cálidos indican aumentos de potencia espectral relacionados al evento y los colores fríos indican disminuciones de potencia espectral relacionadas al evento. Para el análisis de ITC, los colores cálidos indican incrementos en la coherencia de fase a través de los ensayos

En la tarea Prosacádica, el análisis de ERSP mostró un aumento de potencia espectral en el rango de 3 a 20 Hz desde -250 hasta 200 ms en los tres electrodos mostrados. Entre 20 y 40 Hz hubo una disminución de potencia espectral en FCz desde los -250 a los -50 ms y desde 0 hasta 150 ms. Entre los 70 y los 80 Hz hubo un aumento de potencia espectral en el periodo previo al movimiento sacádico en los electrodos parieto-occipitales. Coincidiendo con el potencial de espiga sacádica hubo un aumento de potencia espectral entre 30 y 100 Hz, más evidente en el rango de 30 a 80 Hz. A nivel parietal se observó un aumento de potencia espectral entre 50 y 80 Hz durante el periodo de tiempo comprendido entre 100 y 200 ms a nivel parietal. Entre 250 y 350 ms hubo un aumento de potencia espectral en el rango de 70 a 80 Hz a nivel de Pz y Oz, que coincidió con la mayor probabilidad de ejecución de movimientos microsacádicos. El análisis de ITC sincronizado por los sacádicos durante la tarea Prosacádica mostró un aumento de coherencia desde 20 a 100 Hz en los 50 ms previos al movimiento sacádico coincidiendo con la espiga sacádica. También hubo un aumento de ITC en el rango de frecuencia de 3 a 10 Hz asociado a los potenciales postsacádicos (0 a 250 ms). Los resultados del análisis de ERSP e ITC para los sacádicos realizados durante la exploración de imágenes son los mismos que se presentaron en el apartado 4.1.2.2.1.

Se comparó la dinámica espectral asociada a los movimientos oculares sacádicos durante ambas tareas (Fig. 46). En el rango de 3 a 20 Hz (Fig. 46A) el aumento de potencia espectral fue mayor para los macrosacádicos realizados durante la tarea

## RESULTADOS

Prosacádica. Durante el periodo comprendido entre los -100 y los 50 ms las diferencias se localizaron a nivel fronto-lateral, fronto-central y parieto-occipital. Entre los 50 y los 150 ms estas diferencias se mantuvieron a nivel central y parieto-occipital. Entre los 150 y los 300 ms las diferencias se localizaron principalmente a nivel occipital. En la banda gamma, en el rango de 30 a 80 Hz durante el periodo de tiempo comprendido entre los -50 y 0 ms (Fig. 46B), el análisis mostró que la potencia espectral fue mayor para los macrosacádicos durante la tarea Prosacádica y las diferencias entre tareas se localizaron a nivel parietal izquierdo. En el rango de 60 a 80 Hz (Fig. 46C) la disminución de potencia espectral (ERD) fue mayor durante la exploración de imágenes en los periodos de tiempos comprendidos entre los -200 y los -100 ms y entre los 50 y 150 ms y marcó diferencias significativas localizadas en la corteza central durante el primer periodo y en la corteza parieto-occipital derecha durante el segundo. No se observaron diferencias en el rango de 60 a 80 Hz en el periodo posterior a los 150 ms.



## RESULTADOS

---

**Figura 46. Distribución topográfica de la potencia espectral relacionada al evento (ERSP) y de la coherencia entre ensayos (ITC) en distintas bandas de frecuencia para los movimientos macrosacádicos durante la exploración de imágenes y durante la tarea Prosacádica.** En A se muestra el ERSP asociado al rango de frecuencias de 3 a 20 Hz para los macrosacádicos durante la exploración de imágenes (primera columna) y durante la tarea Prosacádica (segunda columna) así como las diferencias estadísticas (tercera columna) entre ambos para la ventana de tiempo indicada en la cabecera de cada fila. La tarea Prosacádica se caracterizó por un mayor ERS de 3 a 20 Hz con respecto a la exploración de imágenes cuya localización fue predominantemente central y parieto-occipital. En B se muestra el ERSP asociado al rango de frecuencia de 30 a 80 Hz durante el tiempo comprendido entre -50 y 0 ms. El ERS fue de mayor magnitud y más ampliamente distribuido para los sacádicos realizados durante la tarea Prosacádica marcando diferencias con la exploración de imágenes en corteza parietal izquierda. En C se muestra el ERSP para el rango de frecuencia de 60 a 80 Hz para los dos periodos de tiempo indicados en las cabeceras. En este rango hubo un ERD durante la exploración de imágenes que no se observó en la tarea Prosacádica y que marcó diferencias entre tareas a nivel frontocentral (primera fila en C) y a nivel parietal y occipital en el hemisferio derecho (segunda fila en C). En D se muestra el ITC para el rango de frecuencia de 30 a 80 Hz durante el periodo de tiempo entre -50 y 0 ms para la tarea de exploración de imágenes (primera columna) y para la tarea Prosacádica (segunda columna) así como las diferencias significativas (tercera columna). La tarea Prosacádica presentó un mayor ITC que la tarea de exploración de imágenes en corteza frontal y en corteza parieto-occipital izquierda. Para el análisis de ERSP los colores cálidos denotan aumentos de potencia espectral y los colores fríos disminuciones. En el análisis de ITC los aumentos de coherencia se acercan a 1 (colores cálidos) siendo el 0 la ausencia total de coherencia entre ensayos.

El análisis comparativo a nivel de ITC mostró una mayor coherencia entre ensayos para los sacádicos realizados durante la tarea Prosacádica. En gamma (30-80 Hz), el aumento de ITC estuvo restringido a los 50 ms previos al movimiento sobre todo en corteza centro parietal. Las diferencias entre tareas se localizaron en la corteza centro-parieto-occipital izquierda y en corteza frontal derecha (Fig.46D).

Para esclarecer los resultados obtenidos en el rango de frecuencia entre 70 y 80 Hz en el periodo posterior a los 200 ms y que pareció coincidir con la mayor probabilidad de ejecución de movimientos microsacádicos, se seleccionaron solo aquellos ensayos en los que no hubo movimiento sacádico (micro o macro) entre los 100 y los 400 ms, tanto en la tarea de exploración de imágenes como en la Prosacádica. En la figura 47 se muestran los resultados de la dinámica espectral y del ERP para estos ensayos en la tarea Prosacádica (n= 209) y en la de exploración de imágenes (n= 2311). El análisis de los ERP mostró perfiles similares a los que se obtuvieron con todos los

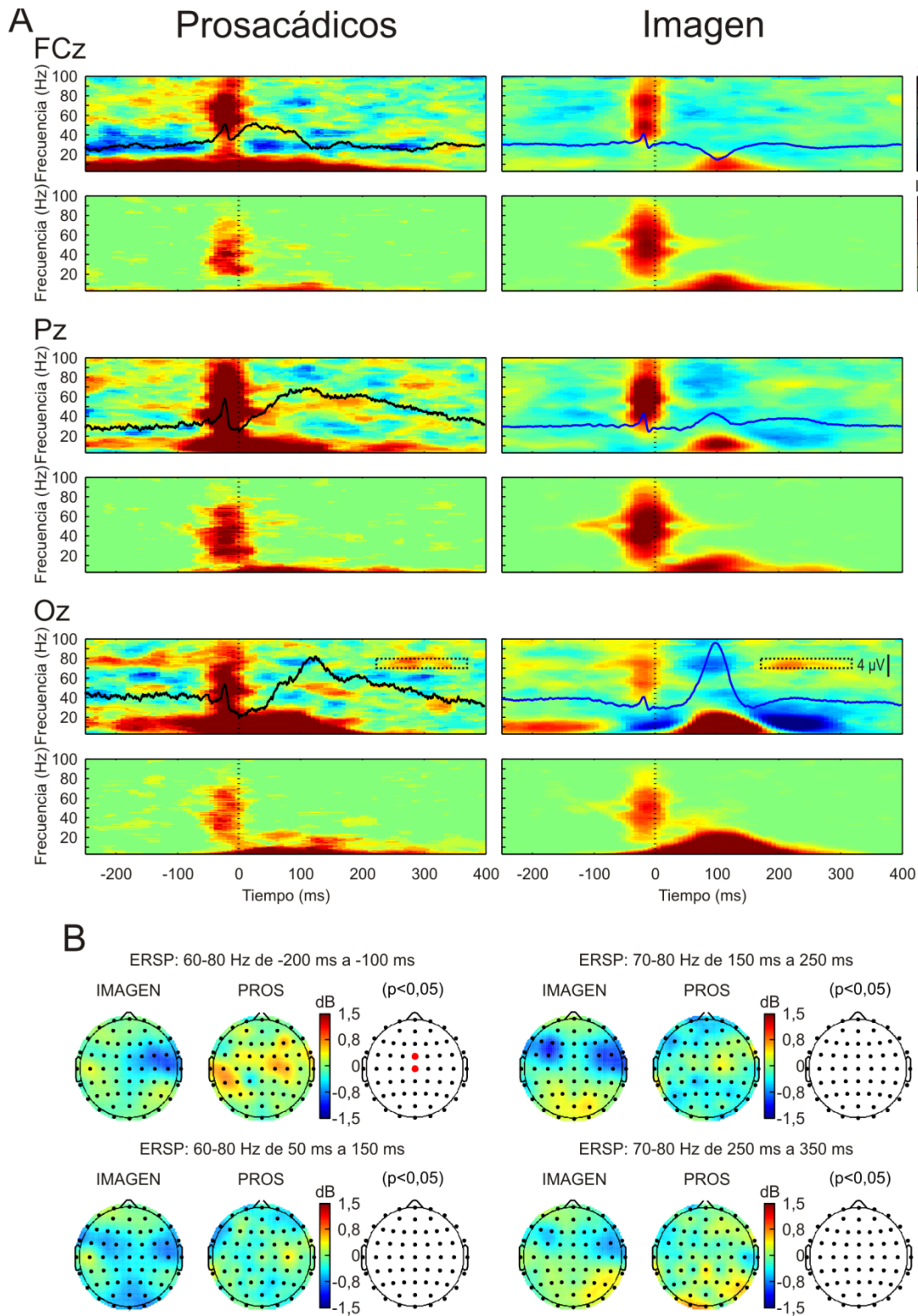


## RESULTADOS

---

ensayos. Se observaron los mismos componentes sacádicos: potencial de espiga sacádica y los componentes P1 y P2 de la onda lambda (Fig. 47A trazos de color superpuestos sobre los resultados del análisis de ERSP). El análisis comparativo entre tareas mostró la misma topografía de voltaje y las mismas diferencias estadísticas que para todos los ensayos. El análisis de ERSP e ITC en los electrodos FCz, Pz y Oz (Fig. 47A) mostró resultados muy similares a los obtenidos para todos los ensayos y se siguió observando el aumento de potencia espectral en el rango de 70 a 80 Hz (cuadrado negro con línea discontinua en la ventana de resultados de ERSP para el electrodo Oz) entre 200 y 300 ms en la tarea de exploración de imágenes y un poco más retrasado en el tiempo en la tarea Prosacádica, si bien la potencia pareció mayor en el electrodo Oz que en el Pz. La topografía asociada al aumento en este rango de frecuencia durante estos periodos de tiempo mostró una localización parieto-occipital. Tanto la topografía como las diferencias estadísticas se muestran en la figura 47B. Estos resultados ponen de manifiesto que el aumento de potencia espectral, observado en el rango de 70 a 80 Hz, no pudo deberse a un artefacto asociado con la producción de microsacádicos, puesto que en esa ventana temporal no hubo movimientos. Así pues, se trata de una actividad genuina y no un artefacto producido por los microsacádicos.

## RESULTADOS



**Figura 47. Potencia espectral relacionada al evento (ERSP) y coherencia entre ensayos (ITC) asociado a los movimientos macrosacádicos que no estuvieron seguidos de otro movimiento sacádico durante la tarea Prosacádica y la exploración visual de imágenes.** En A se muestra, siguiendo el mismo esquema que en la figura 46, los resultados del análisis de ERSP y del análisis de ITC para los ensayos que no contuvieron movimientos sacádicos (micro o macro) posteriores al macrosacádico utilizado como sincronizador. En B se muestra la topografía de la potencia espectral en



## RESULTADOS

---

el rango de frecuencias indicado en la cabecera para estos mismos ensayos. Para el análisis de ERSP los colores cálidos denotan aumentos de potencia espectral y los colores fríos disminuciones.

## RESULTADOS

---

## *Discusión*



### **5. DISCUSIÓN**

Los movimientos oculares constituyen un modo de acceso al mundo exterior. Ellos permiten mantener estable el mundo visual sobre la retina, y en el caso de los animales con fovea, como los humanos, explorar escenas visuales y situar objetos de interés sobre esta parte especializada de la retina (Wardak y Duhamel, 2004). La fovea tiene una alta concentración de células fotorreceptoras, fundamentalmente conos sensibles al color. Los movimientos oculares sacádicos son movimientos exploratorios rápidos que sitúan a los objetos visuales de interés sobre la fovea (Becker 1989; Leigh y Zee, 2006). A pesar de que durante los movimientos sacádicos la entrada visual es muy deficiente, la percepción visual se mantiene estable. A esta estabilidad perceptual durante los movimientos sacádicos se le conoce como supresión sacádica (Duffy y Lombroso, 1968). Se cree que la supresión sacádica contribuye a la estabilidad visual, enmascarando la percepción del movimiento auto-generado.

Aunque durante la fijación ocular se suele decir que los ojos permanecen fijos sobre el objeto, los ojos no están quietos, sino que realizan movimientos oculares de pequeña amplitud. Estos micromovimientos suelen ser fundamentalmente derivas, temblores y microsacádicos. Entre ellos, los movimientos microsacádicos parecen jugar un papel clave en el mantenimiento de la visión durante la fijación (Riggs y Ratliff, 1952; Ditchburn y Ginsborg, 1952; Yarbus, 1967), pudiendo corregir los desplazamientos en la posición de los ojos (Otero-Millan y col., 2011) y neutralizando la adaptación de los receptores a corto plazo y restaurando la visión durante la fijación (Martinez-Conde y col., 2000, 2002, 2006; McCamy y col., 2012).

#### ***5.1 Distribuciones temporales de los movimientos sacádicos involuntarios y de los microsacádicos***

La exploración visual de imágenes con la cabeza inmóvil se caracteriza por la alternancia de movimientos oculares sacádicos y periodos de fijación ocular. Este tipo de pruebas son muy útiles para el estudio de los movimientos oculares sacádicos y microsacádicos bajo las mismas condiciones de experimentación.

Durante la exploración de imágenes se observó que la distribución de probabilidad de la ejecución de microsacádicos respecto de los macrosacádicos tuvo un perfil similar al que se obtuvo para pares de microsacádicos; es decir, hubo un periodo

## DISCUSIÓN

---

de mínima probabilidad de ejecución de 90 ms seguido de un incremento de probabilidad entre los 200 y 280 ms. Dicho de otro modo, durante la exploración de imágenes, el intervalo intersacádico fue similar tanto para las parejas constituidas por dos microsacádicos como para aquellas constituidas por un macrosacádico y un microsacádico. Otero-Millan y colaboradores (2008) analizaron las interacciones para todos los pares posibles de microsacádicos y macrosacádicos durante pruebas de fijación y pruebas de visión libre y encontraron que durante las pruebas de visión libre los intervalos intersacádicos fueron similares, en torno a los 200 ms, para todas las combinaciones, independientemente de su orden secuencial y concluyeron que macrosacádicos y microsacádicos compartían características espaciotemporales y constituían un continuo, de modo que una clasificación de microsacádicos y macrosacádicos parecía arbitraria y defendiendo que ambos tipos de movimientos eran generados por un mecanismo común.

Los resultados obtenidos en la presente tesis, sobre la distribución de los movimientos oculares sacádicos, apoyan los resultados del estudio de Otero-Millan y colaboradores (2008) y sugieren también la existencia del mismo mecanismo generador común para los sacádicos, independientemente de su amplitud.

### ***5.2 Dependencia de la distribución temporal de los sacádicos de la atención y la dificultad de la tarea***

#### ***5.2.1 Diseño de una prueba específica para comparar con movimientos sacádicos voluntarios***

Para realizar un análisis más extenso sobre los movimientos oculares sacádicos se decidió diseñar una prueba que incorporara diferentes tipos de tareas sacádicas voluntarias, como son las tareas Prosacádica, Antisacádica y de No movimiento. Esto permitió comparar las características de los movimientos oculares sacádicos voluntarios con los que tienen lugar durante la exploración de imágenes, cuya naturaleza es espontánea.

Los paradigmas complejos que incorporan diferentes tipos de tareas, como tareas Prosacádicas, Antisacádicas y de No Movimiento, y que incluyen además un Periodo Gap entre la extinción de la clave y la presentación de la diana constituyen una aproximación muy útil para estudiar la dinámica cortical, ya que incluyen diversos

procesos, como la preparación sensorial y motora, la memoria de trabajo y procesos atencionales y ejecutivos. El análisis del comportamiento, de la cinética sacádica, del ERP, ERSP e ITC, así como los análisis de localización de fuentes permiten elucidar las señales cerebrales que están relacionadas específicamente con cada uno de estos procesos.

### ***5.2.2 Caracterización del nivel de dificultad/atención de las tareas***

#### ***5.2.2.1 Tiempos de respuesta***

Se sabe que las respuestas antisacádicas presentan mayores latencias que las respuestas prosacádicas (Hallett, 1978; Cherkasova y col., 2002). Los presentes resultados muestran que la latencia fue mayor en la tarea Antisacádica que en la Prosacádica. Las diferencias de latencia pueden estar relacionadas con el tiempo extra necesario para inhibir el sacádico reflejo hacia la diana y computar el movimiento sacádico, hacia el lado opuesto, en la tarea Antisacádica (Hallett, 1978).

#### ***5.2.2.2 Tasas de error***

Las respuestas antisacádicas también presentan un mayor número de errores que las prosacádicas (Hallett, 1978; Cherkasova y col., 2002). Los resultados del presente trabajo muestran que el número de errores fue mayor en la tarea Antisacádica que en la Prosacádica, y que estos errores se debieron principalmente a errores de dirección. Se ha descrito que el número de errores en la tarea Antisacádica aumenta con la carga de la memoria de trabajo (Roberts y col., 1994). La necesidad de mantener en la memoria de trabajo una regla operativa dada es particularmente obvia en un diseño experimental en el que el tipo de ensayo, indicado por la clave, se actualiza ensayo tras ensayo. También se observaron errores de ejecución cuando los sujetos realizaron movimientos oculares sacádicos durante la tarea de No Movimiento, o bien no realizaron sacádicos durante las tareas Prosacádica y Antisacádica. Estos tipos de errores, probablemente, se debieron a problemas de atención o confusiones acerca del tipo de ensayo en curso.

En conjunto, los resultados sobre los tiempos de respuesta, el número y tipo de errores y la complejidad del diseño experimental sugieren la existencia de diferentes grados de dificultad entre tareas, siendo la tarea Antisacádica la que mostró un mayor grado de dificultad y la de No Movimiento, menor dificultad.

### ***5.2.2.3 Distribución de los microsacádicos durante la preparación y ejecución de las respuestas en el bloque mixto***

El análisis de ejecución de los microsacádicos puso de manifiesto la existencia de diferencias en la probabilidad de ejecución entre las tareas. La distribución de microsacádicos respecto de la diana, por un lado, y respecto del movimiento sacádico correcto, por otro, mostró un periodo de inhibición microsacádica, en el que la tasa microsacádica se hizo cero, y fue seguida por un rebote. Este rebote fue menor y más retrasado en la tarea Antisacádica que en la Prosacádica. Estas diferencias no fueron debidas al color del punto de fijación, puesto que las distribuciones de movimientos respecto de dicho punto fueron similares en ambas tareas. Estos resultados sugieren que la probabilidad de ejecución de los microsacádicos está modulada por las demandas cognitivas de la tarea. Numerosos trabajos han mostrado una relación entre la distribución de los microsacádicos y la atención (Hafed y Clark, 2002; Engbert y Kliegl, 2003; Hafed y col., 2011; Engbert, 2012; Pastukhov y col., 2013). La aparición de un estímulo modula tanto la tasa como la dirección microsacádica. La tasa de microsacádicos cae al mínimo poco después de la aparición de un estímulo y posteriormente incrementa antes de volver al estado basal (Engbert y Kliegl, 2003; Rolfs y col., 2008). Los resultados obtenidos en el presente trabajo coinciden con estas observaciones. Sin embargo, la magnitud y temporalidad del rebote de la tasa de microsacádicos fue diferente entre tareas. Se sabe que el bloqueo inicial de los microsacádicos está muy estereotipado y que la latencia y magnitud dependen principalmente de factores sensoriales (Rolfs y col., 2008). También se sabe que el rebote posterior es sensible a variables cognitivas (Engbert, 2006) y que incluso puede estar ausente en ciertas condiciones (Valsechi y Turatto, 2007, 2009; Valsechi y col., 2007, 2009). Barlow (1952) describió una reducción en la tasa de microsacádicos cuando los participantes tuvieron que realizar tareas con demanda cognitiva. Pastukhov y Braun (2010) demostraron que las tareas más demandantes suprimieron los microsacádicos de forma más efectiva que las menos demandantes. Otros trabajos han relacionado la producción de microsacádicos con otros procesos cognitivos como la memoria de trabajo (Valsechi y col., 2007; Valsechi y Turatto, 2009) y han sugerido que la frecuencia absoluta de los microsacádicos es sensible a modulaciones cognitivas y atencionales de tipo top-down (Otero-Millan y col., 2008; Betta y Turatto, 2006). Betta y Turatto (2006) demostraron, además, que la tasa microsacádica también se veía



## DISCUSIÓN

---

reducida durante la preparación de una respuesta motora. Hermens y colaboradores (2009), estudiaron la tasa promedio de microsacádicos durante el Periodo Preparatorio en tareas Prosacádicas y Antisacádicas en paradigmas con y sin periodo de retraso. En los paradigmas sin periodo de retraso, en los que los sujetos tenían que realizar prosacádicos o antisacádicos inmediatamente tras la aparición de la diana, los autores no encontraron diferencias en la tasa promedio de los microsacádicos antes de la aparición de la diana. La hipótesis de la relación de la tasa microsacádica con las demandas cognitivas se ve apoyada en los resultados de la presente tesis, pues tras la aparición de la diana periférica, la distribución de microsacádicos mostró que en la tarea Antisacádica, la más demandante, hubo un rebote de menor magnitud que en la tarea Prosacádica. Esta diferencia de respuesta solo ocurrió durante la ejecución de la tarea principal, ya que, tras el punto de fijación central, cuando el sujeto tuvo que volver la mirada hacia el centro de la pantalla, las distribuciones microsacádicas fueron similares en ambas tareas. Otro aspecto interesante de los presentes resultados es el retraso observado en el rebote microsacádico durante la tarea Antisacádica. En este sentido, Valsechi y colaboradores (2007) encontraron que después de la presentación de un estímulo raro, pero relevante para la tarea, la inhibición microsacádica fue prolongada y el rebote microsacádico prácticamente abolido. Los autores sugirieron que esta prolongada inhibición microsacádica podría considerarse como un índice de la evaluación del estímulo relevante para la tarea en el paradigma de oddball visual. En el presente paradigma experimental, con un bloque mixto de tareas Prosacádicas, Antisacádicas y de No Movimiento, las tareas Antisacádica y de No Movimiento no podrían considerarse fuera de lo normal, ya que las tres fueron equiprobables. Sin embargo, estas dos tareas tienen algo en común: la inhibición de la respuesta refleja, es decir, el bloqueo del movimiento sacádico. Los resultados sugieren que este bloqueo afecta tanto a la producción de macrosacádicos como a la de microsacádicos y podría ser el responsable del retraso observado en el rebote microsacádico en las tareas Antisacádica y de No movimiento.

El análisis de la dirección de los microsacádicos, tras la aparición de la diana periférica, puso de manifiesto que en la tarea Prosacádica los microsacádicos fueron más abundantes en dirección a la diana, mientras que en la tarea Antisacádica y en la de No Movimiento, fueron más abundantes en la dirección opuesta a la localización de la diana. Por tanto, en el caso de las tareas Prosacádica y Antisacádica, los microsacádicos

## DISCUSIÓN

---

posteriores al sacádico requerido se realizaron principalmente en la misma dirección que dicho sacádico. Podría pensarse, pues, que estos microsacádicos son, en realidad, pequeños sacádicos de corrección cuya finalidad es alcanzar la posición final de la diana cuando el sacádico requerido no pudo alcanzarla. Sin embargo, puesto que la ganancia de los sacádicos en las tareas Prosacádica y Antisacádica fue de  $1,0 \pm 0,0$  y de  $1,1 \pm 0,2$  respectivamente, y junto con el hecho de que en la tarea de No Movimiento no se requirió de movimiento sacádico, sugiere que estos microsacádicos no son sacádicos de corrección. Los resultados sugieren, por el contrario, que la dirección de los microsacádicos estuvo modulada por la demanda de la tarea y por el nivel de inhibición oculomotora y no por la localización de la diana. Existen trabajos previos que muestran que la dirección de los microsacádicos es un buen indicador de la atención encubierta, es decir, hacia donde dirige la atención el sujeto mientras mantiene la fijación (Hafed y Clark 2002; Engbert y Kliegl, 2003; Galfano y col., 2004; Laubrock y col., 2005; Rolf y col., 2004, 2005; Laubrock y col., 2007).

Por tanto, no solo la probabilidad de ejecución de los microsacádicos estuvo modulada por la demanda y la atención requerida por la tarea, sino también la dirección de los microsacádicos. Las tareas más demandantes, como son la tarea Antisacádica y la de No Movimiento, presentaron rebotes microsacádicos de menor amplitud que la tarea Prosacádica. En cuanto a la dirección de los microsacádicos, estos indicaron hacia donde dirigieron los sujetos su atención y por tanto estuvo relacionada con la clave endógena que tuvo el sujeto.

### ***5.2.3 Actividad cortical relacionada con la preparación de las tareas voluntarias***

En estos experimentos, el Periodo Preparatorio incluyó un Periodo Instructivo (mientras estuvo presente la clave de color) y un Periodo Gap (tiempo entre la desaparición de la clave de color y la aparición de la diana periférica). Durante estos periodos se esperaba que se pusieran de manifiesto diferentes procesos relacionados con la retención, en la memoria de trabajo, de la regla dada y con la preparación sensorial y motora. Sin embargo, es probable que cada uno de estos procesos se desarrolle en diferentes ventanas temporales y su importancia varíe con la dificultad de la tarea.

#### ***5.2.3.1 Voltaje de la actividad cortical***

El Periodo Instructivo se caracterizó por un potencial negativo lento que creció de forma progresiva y que se localizó en regiones fronto-centrales y posteriores. Este

## DISCUSIÓN

---

potencial negativo lento se conoce como CNV (Walter y col., 1964). El componente frontal se podría corresponder con el subcomponente de la CNV relacionado con la preparación motora (Weerts y Lang, 1973) mientras que el componente posterior podría relacionarse con la anticipación sensorial (Brunia y Van Boxtel, 2001; Flores y col., 2009). La amplitud de estos dos componentes difirió entre tareas.

Durante el Periodo Instructivo, la negatividad frontal presentó una amplitud mayor en la tarea Antisacádica, seguida por la tarea Prosacádica y por la de No Movimiento. Sorprendentemente, la negatividad posterior presentó un modelo inverso de forma que la amplitud fue mayor en la tarea de No Movimiento y en la Prosacádica que en la tarea Antisacádica. Previamente se ha descrito que la tarea Antisacádica presenta un mayor voltaje de la CNV en regiones centrales y precentrales respecto de la tarea Prosacádica (Everling y col., 1998a; Klein y col., 2000a, 2000b). Sin embargo, el modelo inverso observado para la negatividad occipital constituye un resultado novedoso. Esta oposición de respuesta en la negatividad, entre las regiones anterior y la posterior, dependiente de la tarea, también se confirmó al realizar el análisis de componentes principales. En este análisis se obtuvieron dos componentes que en conjunto consiguieron explicar el 86 % de la varianza de los datos de voltaje durante el Periodo Preparatorio. El primer componente tuvo una distribución fronto-central y parieto-occipital relacionada con la CNV durante el Periodo Instructivo y que también se extendió al Periodo Gap. Estos resultados parecen indicar que, durante el Periodo Preparatorio, las tareas más difíciles requieren de un control top-down que parece ser llevado a cabo por la corteza frontal, de forma que las tareas de mayor dificultad se asocian con una mayor activación de esta región. Mediante estudios con fMRI ya se había observado una mayor actividad del FEF, SEF, DLPFC, ACC, SMA y del sulco intraparietal durante el Periodo Preparatorio en la tarea Antisacádica (Connolly y col., 2002; Curtis y D'Esposito, 2003; DeSouza y col., 2003; Ford y col., 2005; Brown y col., 2007). Brown y colaboradores (2006), en un estudio con fMRI, con un paradigma muy similar al utilizado en este trabajo, demostraron un aumento de la señal BOLD durante el Periodo Instructivo en la tarea Antisacádica con respecto a la de No Movimiento en el FEF izquierdo y derecho y en el precuneus caudal izquierdo. La comparación de la tarea Prosacádica y de la de No Movimiento mostró una mayor activación del precuneus izquierdo durante la condición Prosacádica. Las diferencias entre los resultados obtenidos mediante fMRI y los del presente trabajo pueden atribuirse a que el EEG

## DISCUSIÓN

---

mide la actividad cerebral relacionada con los cambios en diferentes ritmos de actividad, pero estos ritmos pueden contribuir en diferentes direcciones e intensidades al metabolismo cerebral.

Durante el Periodo Gap se observó un incremento abrupto de la negatividad en regiones fronto-centrales y parieto-occipitales. El análisis de componentes principales separó este incremento abrupto de la negatividad durante el Periodo Gap, de la negatividad lenta desarrollada durante el Periodo Instructivo. Así, el segundo componente del análisis de componentes principales, mostró una distribución restringida a la región fronto-central y su dinámica temporal y topografía explican la varianza asociada a la negatividad del Gap (Gómez y col., 1996).

La continuación de la CNV durante el Periodo Gap explica por qué la negatividad parieto-occipital asociada al Gap es tan parecida a la observada durante el Periodo Instructivo. Sin embargo, la negatividad fronto-central durante el Periodo Gap fue mayor que durante el Periodo Instructivo, indicando que durante el Periodo Gap se produjo una mayor activación de esta región.

Estas actividades observadas durante el Periodo Instructivo y el Periodo Gap en las tareas Antisacádica y Prosacádica, podrían tener sus fuentes en áreas relacionadas con la preparación, la atención y la respuesta motora, descritas anteriormente en estudios con fMRI. La localización de la actividad en regiones fronto-centrales apunta a que la facilitación de los tiempos de respuesta que se observa en los paradigmas que incluyen un Periodo Gap, en comparación con los paradigmas con overlap, probablemente se deba a la preparación motora, como sugieren varios estudios de ERP y del comportamiento motor, tanto sacádico como manual (Reuter-Lorenz y col., 1991; Kingstone y Klein, 1993; Delinte y col., 2002; Everling y col., 1996, 1997; Gómez y col., 1995; Spantekow y col., 1999).

La negatividad relacionada con el Gap se localizó en la corteza fronto-central, por delante del surco central, sobre el SMA. Este incremento de negatividad en el SMA podría explicar el incremento de actividad observado en el SC durante el Periodo Gap (Paré y Munoz, 1996; Dorris y col., 1997; Sparks y col., 2000). Está bien descrita la existencia de extensas conexiones entre el SMA y el SC (May, 2006), de forma que esta vía podría estar implicada en la facilitación de los tiempos de respuesta de los

movimientos oculares sacádicos precedidos por un Periodo Gap. Sin embargo, la preparación motora, por sí sola, no explica completamente la negatividad relacionada con el Gap, ya que ésta también ocurre en las tareas Antisacádica y de No Movimiento. Estas dos tareas requieren, además, de una inhibición de la respuesta refleja. Por tanto, la negatividad relacionada con el Gap debe explicar, no solo la preparación motora, sino también la inhibición de la respuesta prevalente y probablemente los procesos de sincronización temporal. Así, esta negatividad podría estar más relacionada con el control atencional (Botvinick y col., 2001) y la monitorización de los procesos que están teniendo lugar durante la tarea en curso. Este control atencional debería ser mayor en la tarea Antisacádica (de mayor dificultad) que en la Prosacádica y la de No Movimiento. A nivel fronto-central, en estructuras más profundas, la ACC participa en el control top-down de regiones oculomotoras, incluyendo el FEF (Johnston y col., 2007), de forma que una baja activación de la parte dorsal de esta región se relaciona con un aumento en el número de errores en la tarea Antisacádica (Agam y col., 2010). Por consiguiente, los presentes resultados sugieren que el papel de la ACC dorsal durante el Periodo Gap es ejercer el control cognitivo necesario para que las tareas sean realizadas de forma correcta. Así, cuanto más demandante es la tarea, mayor control cognitivo es necesario y una mayor actividad neural se observaría en ACC, como ocurre en el caso de la tarea Antisacádica.

### ***5.2.3.2 Dinámica espectral de la actividad cortical***

Durante el Periodo Instructivo hubo un aumento de potencia espectral en la corteza parieto-occipital, en la banda alfa, que fue significativamente menor en la tarea Antisacádica que en la de No Movimiento. Las disminuciones de potencia espectral en la banda alfa se han relacionado con tareas de mayor complejidad y de mayor demanda de esfuerzo y atención (Pfurtscheller y Lopes da Silva, 1999), por lo que los presentes resultados sugieren que la tarea Antisacádica es más demandante que las otras dos. En contraste, para esta misma banda, los aumentos de potencia espectral se han relacionado como una manifestación de procesos corticales inhibitorios (Klimesch y col. 2007). La potencia de alfa fue la mayor en la tarea de No Movimiento, en la que se debe ignorar a la diana y no realizar movimiento sacádico. Dos teorías recientes (Klimesch y col. 2007; Jensen y Mazaheri, 2010) sugieren que la amplitud de la banda alfa, en la corteza parieto-occipital, refleja el estado de excitación/inhibición de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento visual, aumentando o disminuyendo, respectivamente,

## DISCUSIÓN

---

la probabilidad de percepción del estímulo. También se observaron disminuciones de potencia espectral en las cortezas fronto-central y parieto-occipital en la banda beta, siendo mayor y ligeramente más frontal en la tarea Antisacádica que en la de No Movimiento. La banda beta es un buen indicador de la preparación motora. Las disminuciones de potencia en la banda beta se han relacionado previamente con el estado funcional de la corteza motora y somatosensorial (Hari y col., 1997; Pfurtscheller y Klimesch, 1992; Gómez y col., 2006). En este sentido, es interesante tener en cuenta que la disminución de potencia en la banda beta fue de menor magnitud en la tarea de No Movimiento, que no se requirió de respuesta motora.

En el presente estudio se observó, además, una disminución de potencia espectral generalizada en la corteza parieto-occipital que incluyó a las bandas theta, alfa y beta durante el Periodo Gap. Esta disminución de potencia espectral generalizada ya había sido previamente observada durante la fase tardía de la CNV (Gómez y col., 2006; Funderud y col., 2012). La disminución de potencia espectral en la banda alfa, en la corteza parieto-occipital, fue mayor en la tarea Antisacádica que en la de No Movimiento, no obteniendo diferencias en las restantes comparaciones entre tareas. La disminución de potencia espectral en la banda beta fue de mayor magnitud en las tareas Antisacádica y Prosacádica respecto de la de No Movimiento. Estas diferencias de actividad durante el Periodo Gap, podrían estar relacionadas con la mayor dificultad, atención y preparación sensoriomotora requerida por la tarea Antisacádica. En la banda theta se observó, en la corteza fronto-central, un aumento de potencia espectral, con respecto a la línea base en las tres tareas. Este aumento de potencia espectral en theta fue mayor en la tarea Antisacádica que en las otras dos, lo que podría estar relacionado con la mayor atención requerida (Missonnier y col., 2006; Deiber y col., 2007) para preparar una tarea más demandante como la tarea Antisacádica (Fairclough y col., 2005). El incremento de potencia en la banda theta se acompañó de un aumento de ITC. La banda theta también podría estar desempeñando un papel como soporte de la memoria de trabajo (Sauseng y col., 2010) donde se almacenaría, para recuperarla más tarde (Klimesch y col., 1994, 1996, 2001a, 2001b, 2006), la regla necesaria para realizar adecuadamente la tarea que fue dada durante el Periodo Instructivo. Siguiendo la definición dada por Botvinick y colaboradores (2001) acerca del control cognitivo, este incremento en la banda theta podría relacionarse con la información contextual. Lo que en el presente estudio sería equivalente al tipo de ensayo en curso. El incremento de ITC

## DISCUSIÓN

---

en la banda theta en la corteza fronto-central fue mayor en la tarea Antisacádica, seguida por la Prosacádica y, finalmente, por la de No Movimiento. Este incremento de ITC mostró una correlación clara con el voltaje durante el Periodo Gap y sugiere que la negatividad asociada al Periodo Gap, y que refleja procesos de control, está generada, parcialmente, por un aumento de coherencia entre ensayos en la banda theta.

### ***5.2.3.3 Atención y tiempos de respuesta***

Durante el Periodo Instructivo, en la corteza fronto-central, tanto el voltaje como la pendiente de la CNV mostraron una correlación inversa con los tiempos de reacción en las tareas Prosacádica y Antisacádica, de forma que cuanto mayor fue la negatividad del voltaje, menores fueron los tiempos de reacción. Igualmente, el voltaje de la CNV también mostró una correlación con la probabilidad de ejecución de microsacádicos durante el Periodo Instructivo, de modo que cuanto más negativo fue el voltaje menor fue la probabilidad de ejecución de microsacádicos. Desde que Walter y colaboradores (1964) describieron la CNV, han sido muchos los trabajos que han mostrado una relación entre esta negatividad y los tiempos de reacción en paradigmas de respuesta manual (Walter 1964, 1965, 1966; Irwin y col., 1966; Hillyard y Galambos, 1967). Sin embargo, estas relaciones se obtuvieron mediante la manipulación de distintos parámetros del estímulo, lo que hizo que los resultados no fueran comparables y, por consiguiente, se tomaran con cautela. Hillyard (1969) fue el primero en demostrar una correlación inversa entre la amplitud de la CNV y los tiempos de respuesta bajo condiciones experimentales constantes. Posteriormente, esta relación se ha vuelto a demostrar en otros paradigmas de tiempo de respuesta manual (Mantanus y col., 1981; Brunia y Vingerhoets, 1980, 1981; Haag y Brunia, 1985; MacKay y Bonnet, 1990). Papadopoulou y colaboradores (2010) en paradigmas de tiempo de respuesta sacádica encontraron una relación inversa entre la negatividad presacádica y los tiempos de respuesta para prosacádicos y antisacádicos. En la presente tesis las actividades observadas durante el Periodo Instructivo en las tareas Antisacádica y Prosacádica podrían estar relacionadas con la preparación atencional y motora. En este sentido existen numerosos trabajos que relacionan la fase tardía de la CNV con la preparación atencional y motora (Loveless y Sanford, 1974; Brunia, 1999; Gómez y col., 2003; Gómez y col., 2004) y con la activación de redes fronto-parietales relacionadas con la atención (Gómez y col., 2007). Como se ha discutido anteriormente, existen trabajos previos que relacionan la tasa absoluta de microsacádicos con las demandas cognitivas y



## DISCUSIÓN

---

atencionales de la tarea en curso (Otero-Millan y col., 2008; Betta y Turatto, 2006) y con la preparación motora (Betta y Turatto 2006). Sin embargo, esta es la primera vez que se relaciona la CNV con la tasa de ejecución de microsacádicos en tareas Prosacádicas y Antisacádicas. En estos dos tipos de tareas encontramos que cuanto mayor fue el voltaje de la CNV, y por tanto el nivel preparatorio, menor fue la probabilidad de ejecución de microsacádicos. La pendiente de esta relación fue mayor en la tarea Antisacádica que en la Prosacádica, indicando que la tasa microsacádica fue inversamente modulada por la negatividad de la CNV. Esta relación no se observó en la tarea de No Movimiento, en la que la tasa de microsacádicos fue independiente de la escasa negatividad de la CNV.

Durante el Periodo Gap, el voltaje registrado en la corteza fronto-central, mostró una variación similar con los tiempos de reacción para las dos tareas. Sin embargo, tras la sustracción de la pendiente de la CNV, en la tarea Prosacádica, la correlación mostró una relación inversa, de modo que cuanto más negativo fue el voltaje del Gap, mayores fueron los tiempos de reacción. Para la tarea Antisacádica, este análisis no mostró correlación y el voltaje del Gap se mantuvo independiente de los tiempos de reacción. Estos resultados muestran que la relación obtenida, antes de la sustracción de la pendiente, fue debida a la propia CNV, que se continuó durante el Periodo Gap, y no a la nueva negatividad generada durante el Periodo Gap. Está bien establecido que la existencia de un Periodo Gap entre el punto de fijación y la diana periférica reduce los tiempos de respuesta (Saslow, 1967; Fischer y col., 1993). Como ya se ha discutido anteriormente, la negatividad relacionada con el Gap debe explicar, no solo la preparación motora, sino otros procesos como pueden ser procesos de inhibición de respuesta, puesto que de otra manera no podría entenderse que en la tarea de No Movimiento también esté presente esta negatividad. Si durante la CNV se ponen en marcha mecanismos relacionados con la preparación atencional y motora, cuanto mayor preparación (voltaje más negativo) menores serán los tiempos de respuesta, como ocurre para prosacádicos y antisacádicos. Durante el Gap este razonamiento no parece correcto, pues según los resultados obtenidos en el presente trabajo, cuanto mayor fue el voltaje, mayores fueron los tiempos de reacción en la tarea Prosacádica. Estos resultados pueden explicarse si se piensa en términos de control, es decir, de monitorización de los procesos que están teniendo lugar durante la tarea (Botvinick y col., 2001). Durante el Periodo Instructivo, la negatividad reflejaría la activación de la



corteza frontal y parieto-occipital como un índice del nivel preparatorio, de modo que los tiempos de reacción dependerían de ese nivel. Durante el Periodo Gap, la desaparición del punto de fijación actuaría como una señal adicional de aviso ante la llegada inminente del estímulo imperativo, poniendo en marcha mecanismos de control top-down para la correcta ejecución de la respuesta. Este control ejercido por la corteza fronto-central dependería de la dificultad de la tarea y del nivel preparatorio alcanzado durante el Periodo Instructivo. Para las respuestas prosacádicas, dado que se trata de la respuesta por defecto, si el nivel alcanzado no es el adecuado podría producirse una respuesta incorrecta. Así, durante el Periodo Gap, tendría lugar la monitorización de la actividad puesta en marcha durante el Periodo Instructivo, de modo que cuanto menor fuese el nivel preparatorio, mayor sería la necesidad de generar una mayor negatividad (un mayor control) para generar una respuesta en el tiempo adecuado. Ahora bien, ¿cómo se aplicaría este razonamiento a los resultados obtenidos en la tarea Antisacádica? En la tarea Antisacádica no se encontró correlación entre el voltaje del Gap y los tiempos de respuesta, de modo que el voltaje fue siempre similar con independencia del tiempo de respuesta. Sin embargo, este valor de voltaje fue similar al máximo alcanzado durante la tarea Prosacádica y parecería estar saturado. Dicho de otro modo, en la tarea Antisacádica los mecanismos de control actuarían al máximo, independientemente de la actividad preparatoria, y este máximo estaría siempre por encima del nivel alcanzado en la tarea Prosacádica. Esto implicaría que, cuando los mecanismos de control fallasen, se deberían producir respuestas incorrectas. Por ello, se esperaría que, en los errores de dirección durante la tarea Antisacádica, el voltaje durante el Periodo Gap fuese menor que durante los Antisacádicos realizados correctamente, que es lo que se observó en los resultados de la presente tesis (ver resultados en el apartado 4.2.3.2.1).

### **5.2.3.4 Antisacádicos erróneos**

Los movimientos antisacádicos con dirección errónea mostraron tiempos de reacción menores que los correctos y similares a los prosacádicos. Igualmente, los potenciales corticales asociados a estos errores fueron similares a los potenciales en la tarea Prosacádica, tanto durante el Periodo Preparatorio como el Ejecutivo.

Se ha descrito que los errores antisacádicos tienen una latencia media ligeramente menor que los prosacádicos y/o cercana al rango de los sacádicos exprés

## DISCUSIÓN

---

(80-130 ms) (Klein y Fischer, 2005; Klein y col., 2010). Se ha discutido que los errores de dirección, en la tarea Antisacádica, son el resultado de un fallo en la supresión o inhibición de la respuesta refleja hacia el estímulo, más que una incapacidad en la generación del antisacádico (Bell y col., 2000; Everling y col., 1998b), ya que la mayoría de los errores son corregidos rápidamente (Fischer y col., 2000). Munoz y Everling (2004) defendieron, tomando como base el modelo acumulador de actividad en la generación de los sacádicos (Carpenter., 1981; Hanes y Schall, 1996; Trappenberg y col., 2001; Jantz y col., 2013), que los errores antisacádicos tienen lugar cuando las neuronas sacádicas en el FEF y en el SC no presentan una inhibición suficiente antes de la aparición de la diana, es decir, durante el Periodo Preparatorio. En este sentido, los resultados de esta tesis han mostrado que la negatividad durante el Periodo Gap en la corteza fronto-central fue menor en los ensayos erróneos que en los correctos durante la tarea Antisacádica. Otros estudios en humanos, han mostrado también una negatividad reducida antes de la presentación de la diana en los errores antisacádicos (Everling y col., 1998a). La negatividad en la corteza fronto-central, durante el Periodo Preparatorio, puede reflejar la activación de la ACC y el nivel de control cognitivo requerido durante la preparación de la tarea. Una negatividad reducida, durante los ensayos erróneos, indicaría una menor activación de la ACC y una pérdida de este control. La ACC participa en el control top-down de regiones oculomotoras, incluyendo el FEF (Johnston y col., 2007), de forma que una baja activación de la parte dorsal de esta región se relaciona con un aumento en el número de errores en la tarea Antisacádica (Agam y col., 2010). Existen conexiones recíprocas entre la ACC y otras áreas corticales implicadas en el control de los movimientos oculares, como son el FEF (Wang y col., 2004; Bates y Goldman-Rakic, 1993) el SEF (Huerta y Kaas, 1990), y la corteza prefrontal (Bates y Goldman-Rakic, 1993). También existen evidencias de proyecciones desde la ACC al SC (Field y col., 2008; Leichnetz y col., 1981). Por tanto, la ACC podría ser la estructura responsable de modular la actividad de las neuronas sacádicas en el FEF y el SC. Cuando la activación de la ACC es reducida, la inhibición sobre las neuronas sacádicas del FEF y del SC sería insuficiente y se producirían los errores antisacádicos. Debido a que las proyecciones de la ACC son excitadoras (Creutzfeldt, 1983), Phillips y colaboradores (2010) sugirieron dos mecanismos para explicar los modelos de actividad, observados para las neuronas sacádicas y las de fijación, tras la microestimulación de la ACC. O bien una proyección excitadora,

directa sobre las neuronas de fijación que aumentara su actividad, o bien una segunda vía, indirecta, a través de la cual las proyecciones excitadoras procedentes de la ACC hicieran sinapsis sobre interneuronas inhibitoras que disminuiría la actividad de las neuronas sacádicas del FEF. El resultado final sería, en cualquier caso, la supresión del prosacádico y la ejecución del antisacádico.

Consecuentemente con todo esto, durante el Periodo Ejecutivo, los errores antisacádicos presentaron una negatividad en la corteza frontal, fronto-central y parietal contralateral a la diana, cuya magnitud fue mayor que en los ensayos antisacádicos correctos y que en los ensayos de No Movimiento. Esta negatividad, asociada a los ensayos erróneos en la tarea Antisacádica, fue similar a la que hubo en los ensayos prosacádicos. La actividad registrada, durante el Periodo Preparatorio, en los ensayos erróneos fue similar a la de los ensayos prosacádicos. No es sorprendente que, durante el Periodo Ejecutivo, la respuesta visual al estímulo fuera también similar, ya que todo apunta a que los mecanismos de control durante el Periodo Preparatorio fueron similares a los descritos en la tarea Prosacádica. Estos mecanismos de control en los ensayos erróneos, no alcanzaron el nivel necesario para suprimir la respuesta refleja. Estos resultados apoyan los obtenidos en otros estudios que defienden que los errores antisacádicos pueden predecirse en función de la actividad de las neuronas sacádicas en el FEF y el SC antes de la aparición de la diana periférica (Everling y col., 1998b; Everling y Munoz, 2000), pero también pueden predecirse según el nivel de activación de la corteza fronto-central y específicamente de la ACC durante este periodo (Agam y col., 2010).

### ***5.2.4 Actividad cortical relacionada con la ejecución de las tareas voluntarias***

La finalidad del estudio fue separar las actividades ligadas al estímulo sensorial de aquellas ligadas al movimiento sacádico durante los tres tipos de respuesta. Este trabajo provee la primera evidencia de la dinámica oscilatoria cortical asociada al vector inversión en una tarea Antisacádica con Periodo Gap y sin periodo de retraso.

#### ***5.2.4.1 Voltaje de la actividad cortical***

El análisis del voltaje mostró una negatividad contralateral al estímulo visual en las cortezas frontal, fronto-central y parietal durante el periodo de 120 a 200 ms, tras la aparición de la diana en todas las tareas. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en trabajos previos (Thickbroom y Mastaglia, 1985a; Everling y col., 1998a). Esta

## DISCUSIÓN

---

negatividad fue mayor en la tarea Prosacádica que en las tareas Antisacádica y de No Movimiento. Thickbroom y Mastaglia (1985a) demostraron la existencia de una negatividad contralateral al estímulo visual en la corteza parietal que fue mayor en las tareas en las que se requirió prestar atención a un estímulo, con independencia de que hubiese que producir un movimiento sacádico, que en las tareas de exploración visual pasiva. Atribuyeron este aumento de negatividad a procesos relacionados con la atención a un estímulo que requiriera una respuesta (Harter et y col., 1982). En este sentido la tarea Prosacádica requiere una respuesta sacádica directa, mirar hacia donde aparece la diana. Sin embargo, tanto en la tarea Antisacádica como la de No Movimiento, que tienen en común la inhibición de la respuesta hacia el estímulo, la negatividad contralateral al estímulo visual fue menor que en la tarea Prosacádica. No obstante, los resultados de Thickbroom y Mastaglia (1985a) no mostraron diferencias en la negatividad entre las tareas de movimiento sacádico y de No Movimiento, mientras que en la presente tesis sí se encontraron. Las diferencias observadas pueden deberse a la complejidad del paradigma experimental, en el que se alternan los tres tipos de tareas de forma aleatoria. Este tipo de paradigma, con un bloque mixto de tareas, conlleva una mayor complejidad que aquellos en los que el sujeto tiene que realizar siempre la misma tarea. En los apartados 5.2.2 y 5.2.3 ya se discutieron los procesos que tuvieron lugar durante el Periodo Preparatorio. Estos procesos están relacionados con los que tienen lugar durante el Periodo Ejecutivo, y se deben tener en cuenta para poder entender mejor los resultados obtenidos durante el Periodo Ejecutivo. Así pues, en el caso de la tarea de No Movimiento, durante el Periodo Instructivo y el Gap se dio un aumento de potencia en la banda alfa en la corteza fronto-central y parieto-occipital (Fig. 30 y Fig. 31A, C). El aumento de potencia espectral en la banda alfa en la corteza parieto-occipital se ha relacionado con procesos de inhibición de la corteza visual que lleva a cabo el procesamiento del estímulo (Klimesch y col., 2007; Jensen y Mazaheri, 2010) de forma que cuando la potencia espectral en la banda alfa es alta, la respuesta al estímulo se ve disminuida. En el caso de la tarea de No Movimiento, parece que es la corteza parieto-occipital la que modularía la respuesta al estímulo visual, a través de la sincronización neuronal en la banda alfa, de modo que a mayor potencia en la banda alfa, menor respuesta al estímulo visual (menor negatividad contralateral en la corteza parieto-occipital tras la aparición de la diana). Sin embargo, la tarea Antisacádica, que durante el Periodo Ejecutivo también presentó una negatividad contralateral menor que

## DISCUSIÓN

---

la tarea Prosacádica, mostró, durante el Periodo Instructivo, una disminución de potencia espectral en la banda alfa en la corteza parieto-occipital. Por tanto, la disminución de la respuesta (negatividad contralateral) al estímulo visual durante el Periodo Ejecutivo no pudo estar modulada por la corteza parieto-occipital a través de la sincronización en la banda alfa. Entonces, ¿qué región podría ser la responsable de la disminución de la respuesta al estímulo visual en la tarea Antisacádica? La respuesta podría hallarse en la corteza fronto-central. En la tarea Antisacádica, en la corteza fronto-central, durante el Periodo Instructivo y sobre todo durante el Periodo Gap, se dio un aumento de potencia espectral en la banda alfa. Capotosto y colaboradores (2009) ya observaron que la potencia de la banda alfa, dentro de estructuras oculomotoras parietales y frontales, modulaba la respuesta de la corteza visual y, por consiguiente, la capacidad de percepción del estímulo. En el caso de la tarea Prosacádica, la negatividad contralateral que se observó en la corteza parietal tras la aparición de la diana periférica fue la de mayor magnitud, lo que sugiere una menor inhibición de la respuesta visual y, por tanto, una menor sincronización neuronal en la banda alfa en estructuras oculomotoras parietales y frontales. En este sentido, en la tarea Prosacádica, la potencia espectral de la banda alfa en la corteza parieto-occipital, tuvo una magnitud intermedia a la observada en las otras dos tareas, no alcanzando el nivel de sincronización observado en la tarea de No Movimiento. Así mismo, a nivel fronto-central en la tarea Prosacádica, se observó que la potencia espectral de la banda alfa no alcanzó el nivel que tuvo en la tarea Antisacádica.

Unos 60 ms después de la negatividad contralateral al estímulo visual, solo para la tarea Antisacádica, se observó una negatividad homolateral al estímulo en las cortezas frontal, fronto-central y parietal. Esta negatividad homolateral ya fue observada por Everling y colaboradores (1998a) quienes relacionaron este incremento de negatividad con los "correlatos neurales del cambio del plan motor" (vector inversión) durante la tarea Antisacádica. En otros estudios, usando una versión de la tarea Antisacádica con periodo de retraso, se demostró que la actividad de una población de neuronas del campo ocular parietal en monos, cambió su respuesta preferente de la dirección del estímulo visual a la dirección de la meta sacádica durante el periodo de retraso (Zhang y Barash, 2000, 2004). Este cambio ocurrió 50 ms después de la llegada de la señal visual al LIP (Zhang y Barash, 2000, 2004). Estos autores concluyeron que esta actividad representaba un remapeo de la respuesta visual. En humanos el vector

inversión se ha demostrado, no solo en estudios de ERP (Everling y col., 1998a), sino también de fMRI (Medendorp y col., 2005) y MEG (Moon y col., 2007).

### ***5.2.4.2 Dinámica espectral de la actividad cortical***

El análisis de la dinámica espectral mostró actividades con selectividad direccional en 3 bandas de frecuencia.

En la banda de 5-10 Hz, en las tareas Prosacádica y Antisacádica hubo un ERS contralateral al estímulo visual en la corteza parietal, con un máximo de actividad entre 140 y 170 ms. Esta actividad no mostró selectividad direccional en la tarea de No Movimiento. Este ERS coincidió temporalmente con la negatividad contralateral que se observó en el ERL y podría reflejar la activación de la población neural en respuesta al estímulo visual. Gottlieb y Goldberg (1999) observaron que la mayoría de las neuronas registradas en el LIP de monos respondían al estímulo visual. Zhang y Barash (2000) demostraron que las neuronas del LIP respondían a estímulos visuales en el hemicampo visual contralateral y que sus picos máximos de actividad se alcanzaron a los 150 ms tras la aparición del estímulo. En este sentido, el análisis del ERL mostró un máximo de actividad entre 120 y 200 ms post-estímulo y un ERS en la banda de 5-10 Hz con un máximo entre 140 y 170 ms. Este ERS pasó del lado contralateral al homolateral al estímulo visual en la tarea Antisacádica, instaurándose a los 230-260 ms en el lado homolateral. Esta actividad podría estar reflejando la actividad oscilatoria que subyace al vector inversión. Zhang y Barash (2000) también registraron durante la tarea Antisacádica la actividad de una población de neuronas en el LIP que respondieron a la dirección del sacádico y cuya actividad se inició 50 ms después de que lo hiciera la población que respondió al estímulo visual en el hemisferio opuesto. Moon y colaboradores (2007) demostraron un cambio de actividad, del lado contralateral al lado homolateral al estímulo, en la corteza parietal (sulco intraparietal) y en el FEF en la tarea Antisacádica sin periodo de retraso. En la corteza parietal, estos autores, observaron que la actividad contralateral al estímulo abarcó de 130 a 180 ms, y que la actividad homolateral se inició a los 220 ms tras el estímulo (Moon y col., 2007). Este desarrollo temporal en la actividad es muy similar al observado en el presente trabajo. A nivel frontal, la actividad de 5-10 Hz, pareció ligada a las tareas de movimiento. En la tarea Antisacádica hubo un aumento del voltaje en esta banda que estuvo asociado al sacádico dirigido hacia el lado contralateral. Esta actividad podría representar la

## DISCUSIÓN

---

activación de la población de neuronas sacádicas del FEF, responsables de la ejecución correcta del sacádico en la tarea Antisacádica. Como ya se ha comentado previamente, las neuronas sacádicas del FEF y del SC, silentes durante la fijación, descargan brotes de alta frecuencia durante los sacádicos dirigidos hacia el lado contralateral (Munoz y Everling, 2004).

Así pues, los resultados de esta tesis son comparables a los obtenidos por Everling y colaboradores (1998a) mediante el análisis del ERP, y por Moon y colaboradores (2007) mediante MEG, y sugieren que el aumento de potencia espectral en la banda de 5-10 Hz en la corteza parietal es la actividad que subyace al vector de inversión durante una tarea Antisacádica con Periodo Gap y sin periodo de retraso.

En la banda de *15-25 Hz*, tanto en la tarea Prosacádica como en la Antisacádica, se produjo un ERD que fue contralateral al sacádico en la corteza frontal y homolateral en la parietal. Este ERD se desarrolló, respecto de la aparición de la diana, en un periodo más temprano en la tarea Prosacádica que en la Antisacádica, lo que pudo estar relacionado con los tiempos de reacción. Una disminución de potencia espectral en la banda beta se ha relacionado con la preparación motora y con el nivel de preparación de la corteza somatosensorial (Pfurtscheller y Klimesch, 1992; Hari y col., 1997; Gómez y col., 2006). En este sentido, cabe destacar que sólo las actividades que requirieron de la ejecución del movimiento sacádico presentaron selectividad direccional para esta banda.

En la banda de *30-80 Hz*, tanto en la tarea Prosacádica como la Antisacádica, hubo una actividad direccional contralateral al movimiento sacádico en las cortezas fronto-central y parietal. Un aumento de potencia espectral en la banda gamma (30-100 Hz) se ha relacionado con el mantenimiento activo del estímulo en la memoria a corto plazo (Tallon-Baudry y col., 1999; Jensen y col., 2007). Medendorp y col. (2007) usando pruebas sacádicas de doble paso encontraron, durante el segundo periodo de retraso en la corteza parieto-occipital, un aumento de potencia en la banda gamma contralateral al estímulo. Van der Werf y colaboradores (2008) encontraron en la corteza parietal posterior, durante el periodo de retraso, un aumento sostenido de la potencia espectral en la banda gamma (85-105 Hz) que cambió del lado contralateral al estímulo visual al lado contralateral a la dirección del sacádico y argumentaron que este aumento codificaba la meta motora y no la localización memorizada del estímulo. Estos

## DISCUSIÓN

---

dos estudios no son comparables a los resultados de la presente tesis, pues sus principales resultados se encontraron en el periodo de retraso.

Se ha sugerido que la dirección de los microsacádicos es un indicador de la atención encubierta, y que muestra hacia donde dirige la atención el sujeto mientras mantiene la fijación (Hafed y Clark 2002; Engbert y Kliegl, 2003; Galfano y col., 2004; Laubrock y col., 2005; Rolfs y col., 2004, 2005; Laubrock y col., 2007). Por otro lado, se sabe que los microsacádicos inducen un aumento de potencia espectral en la banda gamma relacionado con su potencial de espiga y cuya naturaleza e implicaciones sobre los resultados obtenidos por otros autores han sido ampliamente debatidas en el trabajo de Yuval-Greenberg y colaboradores (2008). Sin embargo, la actividad gamma encontrada en el presente trabajo en la tarea Antisacádica desde la aparición de la diana, ocurrió en un periodo en el que no hubo microsacádicos, por lo que este aumento de actividad gamma debió estar asociado con la atención visual (Gray col., 1990; Engel y Singer, 2001) y/o con el procesamiento de la información visual (Fries y col., 2001; Jensen y Mazaheri, 2010) y no necesariamente con un artefacto inducido por la ejecución de los microsacádicos.

### ***5.2.5 Relación voltaje-frecuencia cortical***

El análisis de los componentes principales, para los datos de voltaje y los de ERSP, durante el Periodo Instructivo y el Periodo Gap pusieron de manifiesto dinámicas temporales muy similares en voltaje y potencia espectral. Estas similitudes están a favor de la existencia de una relación temporal entre voltaje y potencia espectral, algo que ya se había sugerido al observar un decremento general de potencia espectral durante la CNV (Gómez y col., 2006). Funderud y colaboradores (2012) obtuvieron un resultado similar en un experimento usando paradigmas go/no-go, y sugirieron que la CNV reflejaría la sincronización de un ritmo de baja frecuencia (Lakatos y col., 2008) que podría arrastrar un acoplamiento cruzado de frecuencia con los ritmos cerebrales clásicos. En estudios, en monos (Lakatos y col., 2005) y en humanos (Canolty y col., 2006), observaron que las oscilaciones neuronales que tienen lugar en la neocorteza tienden a acoplarse de forma jerarquizada, de forma que la fase de las oscilaciones de baja frecuencia modula la amplitud de las oscilaciones de alta frecuencia. La similitud entre las dinámicas obtenidas para los componentes principales extraídos durante la CNV, la negatividad del Periodo Gap y el ERSP apoyan esta idea.



### ***5.3 Características paramétricas de los macrosacádicos y los microsacádicos***

#### ***5.3.1 Cinética y distribuciones paramétricas***

Durante la exploración visual de imágenes, la amplitud, velocidad y duración de los microsacádicos mostraron una continuidad con los macrosacádicos. Zuber y colaboradores (1965) observaron que los macrosacádicos y los microsacádicos seguían la misma relación amplitud-velocidad y esto se ha interpretado como un indicador de que ambos tipos de movimientos tienen bases neurofisiológicas comunes (Otero-Millan y col., 2008; Rolfs y col., 2008; Martinez-Conde y col., 2009; Hafed y col., 2009).

Durante el bloque mixto de tareas sacádicas, la relación entre la velocidad máxima y la amplitud del movimiento microsacádico, así como la relación entre la duración y la amplitud fueron similares para los tres tipos de tareas. Igualmente, las distribuciones de amplitud, duración y velocidad máxima de los movimientos microsacádicos realizados durante las tres tareas mostraron perfiles similares. Sin embargo, la tarea Antisacádica mostró distribuciones más dispersas para los movimientos oculares macrosacádicos que la tarea Prosacádica. Se sabe que las características dinámicas de los movimientos oculares sacádicos dependen de la magnitud del movimiento, de forma que, tanto la duración como la velocidad máxima del movimiento, aumentan con la amplitud del mismo. La velocidad máxima aumenta con la amplitud del movimiento ocular sacádico hasta aproximadamente los 20° donde satura a valores de 500°/s (Bahill y col., 1975; Collewyn y col., 1988; Leigh y Zee, 2006). La dispersión observada en las distribuciones pudo deberse a que durante la tarea Antisacádica el sujeto no tuvo una diana física hacia la que dirigir el sacádico, de forma que la amplitud fue más variable y, como consecuencia, la duración y la velocidad máxima, también lo fueron. En sus primeros trabajos, Hallet y Adams (1980) también observaron que la amplitud de los movimientos oculares en la tarea Antisacádica fueron más variables, al igual que los perfiles de velocidad.

Los parámetros microsacádicos de amplitud, velocidad máxima, tiempo en alcanzar la velocidad máxima y duración también fueron similares durante la exploración de imágenes y durante la tarea Prosacádica y siguieron la secuencia principal (Zuber y col., 1965). Los parámetros que se obtuvieron durante la exploración de las imágenes fueron comparables a los obtenidos en el estudio de Otero-Millan y

## DISCUSIÓN

---

colaboradores (2008) durante la exploración libre de "escenas naturales". Estos autores observaron que los parámetros microsacádicos durante la condición de fijación fueron iguales, independientemente de la imagen de fondo sobre la que se realizó la fijación. Igualmente, los resultados de esta tesis han mostrado que la distribución de probabilidad de la ejecución de microsacádicos fue similar en las dos pruebas, con un periodo de mínima y otro de máxima probabilidad que marcó un intervalo intersacádico de entre 190 y 230 ms. Este resultado coincide con el de Bosman y colaboradores (2009) quienes observaron que, hasta los 200 ms, la probabilidad de ejecución de un microsacádico fue mínima (periodo refractario).

Durante la exploración de imágenes se observó que la distribución de microsacádicos, respecto de los macrosacádicos, tuvo un perfil similar al que se obtuvo respecto de los microsacádicos; es decir, hubo un periodo de mínima probabilidad (periodo refractario) seguido de un periodo de máxima probabilidad entre los 200 y los 280 ms. Por tanto, durante la exploración de imágenes, el intervalo intersacádico fue similar, tanto para las parejas constituidas por dos microsacádicos como para las constituidas por un macrosacádico y un microsacádico. Otero-Millan y colaboradores (2008) también analizaron las interacciones para todos los pares posibles de microsacádicos y macrosacádicos durante pruebas de fijación y de visión libre y encontraron que, durante las pruebas de visión libre, los intervalos intersacádicos fueron de alrededor de 200 ms para todas las combinaciones. La distribución de probabilidad de los microsacádicos tras los macrosacádicos, durante la tarea Prosacádica, puso de manifiesto algunas diferencias en magnitud y temporalidad. La máxima probabilidad de ejecución de microsacádicos se dio entre los 180 y los 200 ms y fue mayor que durante la exploración de imágenes. Este resultado está también en concordancia con los resultados obtenidos en el trabajo de Otero-Millan y colaboradores (2008). Estos autores observaron que, en las tareas de visión libre, que no requerían del mantenimiento atento de la fijación ocular por parte del sujeto, se producían menos microsacádicos que en las tareas en las que se le pedía explícitamente que mantuviera la fijación. Este último ejemplo de tarea sería similar al de la tarea Prosacádica, en la que los sujetos debieron mantener la fijación en la diana periférica hasta la aparición del punto de fijación central. Por tanto, los resultados obtenidos en la presente tesis para el periodo refractario son comparables a los obtenidos en otros estudios (Maldonado y col., 2008; Otero-Millan y col., 2008; Bosman y col., 2009).

Macro- y microsacádicos comparten otras características adicionales. Ambos son, generalmente, binoculares y conjugados (Lord, 1951; Ditchburn y Ginsborg, 1953; Krauskopf y col., 1960). Durante ambos tipos de movimientos los umbrales de percepción visual se elevan, es decir, que durante el movimiento sacádico existe visión, pero la sensibilidad del sistema está disminuida (Zuber y Stark, 1966; Beeler, 1967; Herrington y col., 2009). Además, y como se ha demostrado en esta tesis, ambos tipos de movimientos están afectados por las demandas cognitivas y los niveles de atención impuestos por la tarea (Hafed y Clark, 2002; Engbert y Kliegl, 2003; Betta y Turatto, 2006; Valsecchi y col., 2007; Valsecchi y Turatto, 2007; Otero-Millan y col., 2008; Valsecchi y Turatto, 2009). Todas estas observaciones apoyan la idea de que ambos tipos de movimiento son muy similares. Las principales evidencias neurofisiológicas de que tanto microsacádicos como macrosacádicos comparten mecanismos oculomotores comunes datan de los años 80 (Van Gisbergen y col., 1981). Estos trabajos demostraron que las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo del primate y las neuronas de brote de la formación reticular del puente estaban activas tanto durante los macrosacádicos como durante los microsacádicos. En los últimos años se han acumulado evidencias que señalan al SC como la estructura clave en la generación de ambos tipos de movimientos. Registros en el polo rostral del SC pusieron de manifiesto la existencia de neuronas individuales que mostraban preferencias para determinados rangos de amplitud y localización de los movimientos microsacádicos y sugirieron la existencia de una representación en todo el SC de las amplitudes y direcciones de todos los movimientos sacádicos, desde los de mayor amplitud hasta los microsacádicos (Hafed y col., 2009).

### ***5.4 Actividad cortical relacionada con la ejecución de los movimientos sacádicos en las tareas de exploración visual y en las tareas Prosacádicas***

#### ***5.4.1 Movimientos sacádicos durante la exploración visual***

##### ***5.4.1.1 Voltaje de la actividad cortical durante la exploración visual***

El periodo previo al movimiento macrosacádico se caracterizó por el potencial de espiga sacádica que se localizó a nivel centro-parietal. Este potencial de espiga parece tener su origen en la activación de la musculatura extraocular (Thickbroom y Mastaglia, 1985b, 1986). A nivel postsacádico, sobre los 100 ms, destacó un potencial positivo en la corteza parieto-occipital y otro de polaridad negativa en la frontal. El

potencial postsacádico occipital mostró las características temporales y espaciales de la onda lambda (Thickbroom y col., 1991) y su origen se cree que es visual (Kazai y Yagi, 2003; Dimigen y col., 2009). También destacó un segundo potencial postsacádico positivo de localización parietal a los 202,4 ms. En trabajos previos, los componentes de la respuesta lambda se han asociado con el inicio y el final del movimiento ocular sacádico (Yagi 1979a, Thickbroom y col., 1991). Yagi (1979a) observó que la latencia del primer potencial positivo de la onda lambda variaba con la amplitud del sacádico, cuando se calculaba con respecto al inicio del movimiento, pero esta latencia se mantenía sin variación cuando se calculaba respecto del final del movimiento. Thickbroom y colaboradores (1991) observaron que el primer componente de la onda (P1) estaba relacionado con el inicio del sacádico, pero que el segundo componente (P2), estaba relacionado con el final del sacádico y que ambos tenían una localización occipital. Yagi (1979a) y Thickbroom y colaboradores (1991) encontraron, además, que estos dos componentes se unían en un único componente cuando los sujetos realizaban sacádicos de pequeña amplitud. En el estudio de Dimigen y colaboradores (2009) el segundo potencial postsacádico también se observó en movimientos macrosacádicos con una latencia de 270 ms desde el inicio del sacádico y su localización fue occipital. En todos estos estudios se ha determinado que la naturaleza del segundo potencial fue visual y su localización occipital.

### ***5.4.1.2 Frecuencia de la actividad cortical en las tareas de exploración visual***

El análisis de la dinámica espectral durante la ejecución de macrosacádicos puso de manifiesto dos componentes de frecuencia. Uno de 3 a 20 Hz y otro de 30 a 80 Hz. En ambos casos, se observaron patrones de disminución y aumento de frecuencia asociados al movimiento.

En la banda de 3-20 Hz, se observó una disminución de potencia espectral durante el periodo de -100 a 50 ms, cuya localización fue parieto-occipital. Está bien establecido que la preparación, ejecución y también la imaginación de movimientos produce una disminución de potencia espectral en áreas sensorimotoras, con máximos en la banda alfa ( $\mu$ ) alrededor de los 10 Hz y en la banda beta en torno a los 20 Hz (Jasper y Penfield, 1949; Chatrian y col., 1959; Pfurtscheller y Aranibar, 1977; Neuper y Pfurtscheller, 1999) y que esta disminución representa un correlato electrofisiológico de la activación de determinadas áreas corticales para procesar la información (Lopes da

## DISCUSIÓN

---

Silva y Pfurtscheller, 1999; Pfurtscheller y Lopes da Silva, 1999). A la disminución de potencia, le siguió, en el periodo de 50 a 150 ms, un aumento de potencia espectral de 3-20 Hz, de localización fronto-central y centro-parietal que coincidió con un aumento de ITC, lo que sugiere una naturaleza evocada para esta actividad. A este aumento le siguió otra disminución de potencia en el periodo de 150 a 300 ms en la corteza parieto-occipital. La disminución de potencia espectral en la banda de 3 a 20 Hz, podría reflejar la activación de la corteza parieto-occipital para el procesamiento de una nueva entrada visual tras la terminación de un sacádico.

En la banda gamma, se observó un aumento de potencia espectral y de ITC en la corteza parietal durante el periodo de -50 a 0 ms, coincidiendo con el potencial de espiga sacádica. Durante el periodo de 50 a 120 ms hubo una disminución de potencia espectral en un rango más estrecho de la banda (de 70 a 80 Hz) y un nuevo aumento de potencia espectral desde los 170 a los 300 ms. Este patrón repetitivo de disminuciones y aumentos de potencia espectral en la banda gamma pareció seguir el patrón de distribución de los movimientos oculares sacádicos, con un aumento de potencia coincidente con el momento de ejecución del movimiento (en el momento 0 ms) que volvió a ocurrir 200 ms después, coincidiendo con la máxima probabilidad de ejecución del siguiente movimiento ocular y se mantuvo hasta los 300 ms. Las disminuciones de potencia espectral en la banda gamma, a su vez, coincidieron con los momentos de menor probabilidad de ejecución de movimientos sacádicos. Este patrón repetitivo en la actividad gamma, coincidente con la distribución de movimientos micro- y macrosacádicos, junto con la localización centro-parietal de dicha actividad, podría hacer pensar que los aumentos de potencia en la banda gamma tenían un origen en el potencial de espiga sacádica (Yuval-Greenberg y col., 2008). Sin embargo, el análisis realizado con los ensayos macrosacádicos en los que no hubo movimientos oculares (ni microsacádicos ni macrosacádicos) en la ventana de 100 a 400 ms (ver resultados en el apartado 4.3.2.2.2) descarta esta posibilidad y apunta a una verdadera actividad inducida en la corteza parieto-occipital relacionada con el procesamiento visual.

Las áreas en la corteza visual se organizan jerárquicamente, con las áreas de bajo nivel procesando los rasgos más simples del mundo visual y las áreas de más alto nivel procesando los rasgos más complejos. Diversos estudios han puesto de manifiesto la existencia de un aumento de sincronía neuronal en la banda gamma, en áreas corticales

## DISCUSIÓN

---

implicadas en el procesamiento de la información visual para estímulos atendidos, acompañados de un decremento en la banda alfa (Fries y col., 2001; Jensen y Mazaheri, 2010). Fries y colaboradores (2001) y Buffalo y colaboradores (2011) observaron que gamma aumentó cuando el estímulo visual estuvo presente y que este aumento fue mayor para aquellos estímulos que fueron relevantes para la tarea. Por otro lado, la amplitud de la banda alfa en la corteza parieto-occipital parece reflejar el estado de excitación/inhibición de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento visual, aumentando o disminuyendo, respectivamente, la probabilidad de percepción del estímulo (Klimesch y col. 2007; Jensen y Mazaheri, 2010). Las dinámicas observadas en las bandas alfa y gamma en la presente tesis están en línea con estos estudios, de forma que el aumento de potencia espectral en el rango de 70-80 Hz, durante el periodo de tiempo comprendido entre 170 y 300 ms, junto con la disminución de potencia espectral en la banda de 3 a 20 Hz, podrían reflejar la activación de la corteza parieto-occipital para el procesamiento de una nueva entrada visual tras la terminación de un sacádico. La disminución de potencia espectral, en el rango de 70-80 Hz, durante los movimientos sacádicos podría estar relacionada con los procesos de supresión sacádica que tienen lugar durante la ejecución de estos movimientos. Uematsu y colaboradores (2013) observaron una atenuación de la potencia de gamma en la corteza visual durante la ejecución de los sacádicos y un aumento después de los mismos. Estos autores relacionaron la disminución de la potencia espectral en gamma con una supresión de la sensibilidad de la corteza visual que podría sustentar las bases neurales de la supresión sacádica, y relacionaron el aumento de potencia espectral en gamma tras el sacádico con el procesamiento de la nueva entrada visual.

Por tanto, la disminución de actividad en la banda gamma asociada a los movimientos oculares sacádicos podría ser la responsable de la supresión sacádica. Mientras que el aumento de esta actividad, junto con la disminución en la banda de 3-20 Hz podrían estar preparando la corteza visual para la llegada de un nuevo estímulo y para su posterior procesamiento.

### ***5.4.2 Movimientos oculares en la tarea Prosacádica***

#### ***5.4.2.1 Voltaje de la actividad cortical***

El análisis de ERP mostró que, tras los macrosacádicos de la tarea Prosacádica, los potenciales postsacádicos de polaridad positiva fueron de mayor magnitud que los

## DISCUSIÓN

---

de la exploración de imágenes, salvo en el componente P1 en occipital, y con una activación de la corteza fronto-central exclusiva de la tarea Prosacádica.

La naturaleza de la respuesta lambda durante los movimientos macrosacádicos ya se ha discutido anteriormente. Los resultados presentes muestran que este componente occipital fue de mayor magnitud y de latencia menor durante los macrosacádicos realizados durante la exploración de imágenes, a pesar de que la amplitud media de los movimientos sacádicos ( $3,3 \pm 2,3^\circ$ ) fue menor que la de los sacádicos durante la tarea Prosacádica ( $7,5 \pm 0,4^\circ$ ). Esto indica que las diferencias en la respuesta lambda no se debieron a la amplitud del movimiento sacádico, sino probablemente a la naturaleza de la propia tarea en curso y a la carga de procesamiento visual impuesta por la tarea. Otros estudios ya habían relacionado la magnitud de la respuesta lambda con la carga del procesamiento visual (Donchin y Cohen, 1967; Eason y col., 1969; Harter y Salmon, 1972; Van Voorhis y Hillyard, 1977; Harter y Previc, 1978; Yagi (1981). La inflexión negativa (llamada N1), que siguió al primer componente positivo, fue de menor amplitud en los macrosacádicos de la tarea Prosacádica que durante la exploración de imágenes. El segundo componente positivo (P2) fue de mayor tamaño a nivel centro-parieto-occipital en los macrosacádicos de la tarea Prosacádica que en la de la exploración de imágenes. Este segundo componente positivo, podría estar relacionado con el componente de la onda lambda asociado al final del movimiento sacádico, que se ha demostrado que está relacionado con la amplitud del movimiento sacádico (Thickbroom y col., 1991). En este sentido, la amplitud de los movimientos sacádicos fue mayor en la tarea Prosacádica, por lo que coincide con lo esperado. También se ha descrito que en las tareas que requieren más demanda atencional, y/o conllevan una mayor carga en la memoria de trabajo, el componente N1 puede verse disminuido (Rose y col., 2005; Freunberger y col., 2007), mientras que el componente P2 puede verse aumentado como resultado de una regulación top-down (Johannes y col., 1995; Rauss y col., 2009, 2011; Wykowska y Schubö, 2010). Como la tarea Prosacádica tuvo lugar dentro de un bloque mixto, cuyas demandas atencionales fueron muy altas, las mayores amplitudes de N1 y de P2 encontradas en los presentes experimentos podrían ser explicadas desde ese punto de vista. Así pues, la tarea Prosacádica conlleva una mayor demanda atencional y un carácter más voluntario que la tarea de exploración de imágenes, en la que los sujetos solo tuvieron que explorar las imágenes.



### ***5.4.2.2 Frecuencia de la actividad cortical***

La actividad cortical durante los movimientos oculares macrosacádicos en la tarea Prosacádica mostró disminuciones y aumentos repetitivos de potencia espectral en la banda gamma y en las frecuencias comprendidas entre 3 y 20 Hz. También se observaron aumentos de ITC durante la espiga sacádica (30-80 Hz) y el primer componente de la respuesta lambda (3-20 Hz). En la tabla 9 se muestra un resumen de la comparación de la actividad en frecuencia para los movimientos sacádicos durante las tareas Prosacádica y de exploración de Imágenes.

Quizás, lo más interesante fue que durante los macrosacádicos de la tarea Prosacádica, se produjo un aumento de potencia espectral de 3 a 20 Hz que fue de mayor magnitud que durante la exploración de imágenes, y con una activación fronto-central exclusiva. Esta activación fronto-central, sobre todo en la banda theta, podría estar relacionada con la preparación atencional y motora en el SMA y la ACC. Esta actividad en theta podría ser la continuación de la actividad observada durante el Periodo Gap en la corteza fronto-central y que también se prolongaría durante la ejecución del movimiento sacádico. Aumentos de potencia espectral en theta se han relacionado previamente con procesos de atención (Missonnier y col., 2006; Deiber y col., 2007) y podrían estar desempeñando un papel como soporte de la memoria de trabajo (Sauseng y col., 2010) donde se almacenaría la clave, para recuperarla más tarde (Klimesch y col., 1994, 1996, 2001a, 2001b, 2006). Este incremento de actividad en la banda theta también podría relacionarse con la información contextual, es decir, con el tipo de ensayo en curso (Botvinick, 2001). El aumento de potencia espectral en la banda alfa y beta durante el periodo previo a la ejecución del macrosacádico podrían tener su origen en la respuesta a la diana periférica durante el Periodo Ejecutivo.

Las disminuciones y aumentos de potencia espectral en el rango de 60 a 80 Hz durante los macrosacádicos en la exploración de imágenes ya se han discutido (ver apartado 5.4.1.2). Durante la tarea Prosacádica se observó esta misma dinámica de aumentos y disminuciones de potencia espectral en el rango de 60 a 80 Hz, pero un poco más retrasada en el tiempo. Igualmente, el aumento de potencia en este rango estuvo presente después de eliminar los ensayos que incluyeron movimientos sacádicos en la ventana de tiempo de 100 a 400 ms. El hecho de que en la tarea Prosacádica este aumento sea más tardío, podría relacionarse con la amplitud del movimiento sacádico.



## DISCUSIÓN

En este sentido, Uematsu y colaboradores (2013) ya habían observado una atenuación de la potencia de gamma en la corteza visual durante la ejecución de los sacádicos y un aumento después de estos que estuvieron relacionados temporalmente con el final del sacádico. Uematsu y colaboradores (2013) relacionaron este aumento de potencia con el procesamiento de la nueva entrada visual y la disminución con los correlatos neurales de la supresión sacádica. Los resultados de la presente tesis apoyan los resultados de Uematsu y colaboradores (2013) en la banda gamma y muestran, además, que esta actividad está presente en todos los sacádicos, independientemente de la tarea sacádica en la que se produjeron.

Voltaje	Potencial de espiga	Pros > Imag		
	P1 (Pz)	Pros > Imag		
	P1 (Oz)	Pros < Imag		
	N1	Exclusivo para Imag		
	P2	Pros > Imagen		
Frecuencia	3-20 Hz	ERS (-100 a 50 ms)	ERS (50 a 150 ms)	ERS (150 a 300 ms)
		Pros > Imag	Pros > Imag	Pros > Imag
	Gamma	ERD 60-80 Hz (-200 a -100 ms)	ERS 30-80 Hz (-50 a 0 ms)	ERD 60-80 Hz (50 a 150 ms)
		Pros < Imag	Pros > Imag	Pros < Imag

**Tabla 9.** Resumen de las actividades en voltaje y frecuencia durante la ejecución de los sacádicos realizados en la prueba de exploración de imágenes (Imag) y en la tarea Prosacádica (Pros). > indica una actividad mayor, y < una actividad menor.

### 5.5 Actividad cortical relacionada con la ejecución de los microsacádicos

#### 5.5.1 Voltaje de la actividad cortical

Aunque en el ERP, asociado a los movimientos microsacádicos, pareció que los potenciales postsacádicos, durante la prueba de exploración de imágenes, fueron de mayor magnitud y de latencia más corta que los asociados a los microsacádicos durante la tarea Prosacádica, el análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre ellos. En apartados anteriores se ha discutido que el origen del potencial de espiga sacádica se encuentra en la activación de la musculatura extraocular (Thickbroom y Mastaglia, 1985b, 1986) mientras que la respuesta lambda parece tener su origen en la corteza visual (Kazai y Yagi, 2003; Dimigen y col., 2009). Se ha demostrado que la respuesta lambda, al igual que los potenciales evocados visuales, está bajo la influencia de factores físicos y psicológicos. Así, se ha comprobado que la amplitud y la latencia

## DISCUSIÓN

---

de la respuesta lambda varía con el tamaño del movimiento sacádico (Kurtzberg y Vaughan, 1977; Yagi, 1979b), el nivel de atención de los sujetos (Yagi, 1981) y propiedades físicas del estímulo como la luminancia (Gaarder y col., 1964), el contraste (Yagi y col., 1992) y el patrón de estímulos (Scott y col., 1967). El análisis paramétrico puso de manifiesto que los microsacádicos, en ambas pruebas, tuvieron amplitudes, duraciones y velocidades máximas similares. Sin embargo, la carga del procesamiento visual durante la exploración de imágenes obviamente fue mayor que durante la tarea Prosacádica. En este sentido Yagi (1981) demostró que la amplitud de la respuesta lambda aumentó con la carga del procesamiento visual. Resultados similares también se han obtenido para los potenciales evocados visuales (Donchin y Cohen, 1967; Eason y col., 1969; Harter y Salmon, 1972; Van Voorhis y Hillyard, 1977; Harter y Previc, 1978) apoyando la idea de que ambas respuestas (lambda y los potenciales evocados visuales) tienen su origen en la corteza visual.

### ***5.5.2 Frecuencia de la actividad cortical***

La dinámica espectral asociada a la ejecución de los microsacádicos durante la exploración de imágenes y la tarea Prosacádica, no mostró diferencias entre tareas. Destacaron, pues, los dos componentes de frecuencia ya descritos (de 3 a 20 Hz y de 30 a 80 Hz) con los patrones de disminución y aumento de frecuencia asociados al movimiento. Estos componentes pueden discutirse en los mismos términos que para los movimientos macrosacádicos

Así pues, el análisis paramétrico y cortical de los movimientos oculares durante las dos pruebas analizadas indicó que: i) los parámetros microsacádicos fueron similares en ambas pruebas; ii) siguieron la secuencia principal; iii) microsacádicos y macrosacádicos estuvieron sujetos a las mismas limitaciones temporales con periodos refractarios en torno a los 200 ms; iv) en ambos tipos de movimiento hubo una respuesta lambda postsacádica de temporalidad y localización similares; v) microsacádicos y macrosacádicos presentaron disminuciones de potencia espectral en la banda gamma, durante la ejecución del movimiento, relacionadas con la supresión sacádica, y aumentos de potencia, tras el movimiento, relacionados con el procesamiento de la nueva entrada visual; y, vi) ambos tipos de movimientos estuvieron modulados por las demandas cognitivas, niveles de atención y requerimientos motores impuestos por la tarea en curso. Estos resultados, junto con los obtenidos de otros

## DISCUSIÓN

---

estudios apoyan la idea de que ambos tipos de movimiento comparten el mismo generador oculomotor y están sometidos a los mismos sistemas de control.



## *Conclusiones*

## CONCLUSIONES

---

### **6. CONCLUSIONES**

En la presente tesis se han determinado las características paramétricas que definen los movimientos oculares macrosacádicos y microsacádicos, la dinámica cortical que acompaña a su preparación y ejecución y cómo se ven afectados estos movimientos oculares por las demandas motoras, atencionales y cognitivas de la tarea en curso. Así, las principales conclusiones que se derivan de esta tesis son:

1. Se ha demostrado que la preparación de las tareas sacádicas de mayor dificultad están asociadas con un mayor control top-down mediado por la corteza fronto-central, a través de un aumento de potencia y coherencia de fase en la banda theta. Este control se ejerció también sobre la corteza visual.
2. Se ha demostrado que la existencia de un Periodo Gap actuó como un sincronizador de la actividad motora, que solo activó a las redes fronto-centrales que intervienen en la preparación del movimiento.
3. Se ha corroborado que la frecuencia y dirección de los microsacádicos están modulados por la dificultad de la tarea y por la atención requerida.
4. Se ha demostrado que la dirección de los microsacádicos depende de la clave endógena del sujeto.
5. Se ha demostrado que los errores antisacádicos están asociados a fallos en el control top-down durante el Periodo Preparatorio.
6. Se ha corroborado que la respuesta al estímulo visual está modulada por la actividad en la banda alfa durante el Periodo Preparatorio.
7. Se ha corroborado también que el vector inversión, relacionado con la producción de la respuesta Antisacádica, está representado por un cambio de negatividad desde la corteza parietal contralateral a la homolateral, que ocurrió a los 60 ms tras la aparición de la diana.
8. Se ha demostrado que la dinámica en frecuencia del vector inversión está representada por un aumento de potencia espectral en la banda de 5-10 Hz, que también cambió desde la corteza parietal contralateral a la homolateral a los 60 ms tras la aparición de la diana.
9. El estudio de los movimientos oculares microsacádicos y de los sacádicos de mayor amplitud ha demostrado que ambos tipos de movimientos comparten características paramétricas y corticales

## CONCLUSIONES

---

comunes y están modulados de forma similar por las demandas cognitivas y visuales de la tarea en curso, sugiriendo que se tratan de un mismo fenómeno y que comparten un mismo generador oculomotor.



*Referencias Bibliográficas*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

### **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Agam Y, Joseph RM, Barton JJS, Manoach DS (2010) Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *Neuroimage* 52(1): 336-347.

Amador N, Schlag-Rey M, Schlag J (2004) Primate antisaccade. II. Supplementary eye field neuronal activity predicts correct performance. *J Neurophysiol* 91(4): 1672-1689.

Andersen RA (1997) Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B* 352(1360): 1421-1428.

Andersen RA, Buneo CA (2002) Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 25: 189-220.

Bahill A, Clark M, Stark L (1975) The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Math Biosci* 24:191-204.

Bair W, O'Keefe LP (1998) The influence of fixational eye movements on the response of neurons in area MT of the macaque. *Vis Neurosci* 15(4): 779-786.

Balaban CD, Weinstein JM (1985) The human pre-saccadic spike potential: influences of a visual target, saccade direction, electrode laterality and instructions to perform saccades. *Brain Res* 347(1):49-57.

Barash S, Bracewell RM, Fogassi L, Gnadt JW, Andersen RA (1991) Saccade-related activity in the lateral intraparietal area II. Spatial properties. *J Neurophysiol* 66(3):1109-1124.

Barlow HB (1952) Eye movements during fixation. *J Physiol* 116(3): 290-306.

Bastiaansen M, Hagoort P (2003) Event-induced theta responses as a window on the dynamics of memory. *Cortex* 39(4-5): 967-992.

Bates JF, Goldman-Rakic PS (1993) Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 336(2): 211-228.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Bear MF, Paradiso MA, Connors BW (2001) Neuroscience: Exploring the Brain. 2<sup>nd</sup> Edition. Williams & Wilkins/ Lippincott, Philadelphia.

Becker W (1989) Metrics. In: The neurobiology of saccadic eye movements, Reviews of oculomotor research. RH Wurtz and ME Goldberg (Eds.), Elsevier Vol. III, Amsterdam, pp. 13-61.

Becker W, Hoehne O, Iwase K, Kornhuber HH (1972) Readiness potential, pre-motor positivity and other changes of cortical potential in saccadic eye movements. Vis Res 12(3):421-436.

Beeler GW (1967) Visual threshold changes resulting from spontaneous saccadic eye movements. Vis Res 7(9): 769-775.

Bell AH, Everling S, Munoz DP (2000) Influence of stimulus eccentricity and direction on characteristics of pro- and antisaccades in non-human primates. J Neurophysiol 84(5): 2595-2604.

Bell AJ, Sejnowski TJ (1995) An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. Neural Comput 7(6): 1129-1159.

Benedetto S, Pedrotti M, Bridgeman B (2011) Microsaccades and exploratory saccades in a naturalistic environment. J Eye Mov Res 4(2):3,1-10

Benjamini Y, Yekutieli D (2001) The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. Annals of Statistics 29: 1165-1188.

Berger H (1929) Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 87(1):527-570.

Berthoz A, Grantyn A (1986) Neuronal mechanisms underlying eye-head coordination in Progress in Brain Research. HJ Freund, U Büttner, B Cohen, J Noth (Eds.), Elsevier Vol. 64, Amsterdam, pp. 325-343.

Betta E, Turatto M (2006) Are you ready? I can tell by looking at your microsaccades. Neuroreport 17(10): 1001-1014.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Bilsey JW, Goldberg ME (2003) Neuronal activity in the lateral intraparietal area and spatial attention. *Science* 299(5603): 81-86.

Blatt GJ, Andersen RA, Stoner GR (1990) Visual receptive-field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (area LIP) in the macaque. *J Comp Neurol* 299(4): 421-445.

Bosman CA, Womelsdorf T, Desimone R, Fries P (2009) A microsaccadic rhythm modulates gamma-band synchronization and behavior. *J Neurosci* 29(30): 9471-9480.

Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD (2001) Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 108(3): 624-652.

Boyce PR (1967) Monocular fixation in human eye movement. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 167(8):293-315.

Brown JW, Braver TS (2005) Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science* 307(5712): 1118-1121.

Brown MRG, DeSouza JFX, Goltz HC, Ford K, Menon RS, Goodale MA, Everling S (2004) Comparison of memory- and visually guided saccades using event-related fMRI. *J Neurophysiol* 91(2):873-889.

Brown MRG, Goltz HC, Vilis T, Ford KA, Everling S (2006) Inhibition and generation of saccades: Rapid event-related fMRI of prosaccades, antisaccades, and nogo trials. *Neuroimage* 33(2): 644-659.

Brown MRG, Vilis T, Everling S (2007) Frontoparietal activation with preparation for antisaccades. *J Neurophysiol* 98(3): 1751-1762.

Brunia CH (1999) Neural aspects of anticipatory behavior. *Acta Psychol (Amst.)* 101(2-3): 213-242.

Brunia CH, van Boxtel GJ (2001) Wait and see. *Int J Psychophysiol* 43(1): 59-75.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Brunia CH, Vingerhoets AJ (1980) CNV and EMG preceding a plantar flexion of the foot. *Biol Psychol* 11(3-4):181-191.

Brunia CH, Vingerhoets AJ (1981) Opposite hemisphere differences in movement related potentials preceding foot and finger flexions. *Biol Psychol* 13:261-269.

Bruns A, Eckhorn R (2004) Task-related coupling from high-to low-frequency signals among visual cortical areas in human subdural recordings. *Int J Psychophysiol* 51(2): 97-116.

Buffalo EA, Fries P, Landman R, Buschman TJ, Desimone R (2011) Laminar differences in gamma and alpha coherence in the ventral stream. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(27): 11262-11267.

Büttner U, Büttner-Ennever JA, Henn V (1977) Vertical eye movement related unit activity in the rostral mesencephalic reticular formation of the alert monkey. *Brain Res* 130(2): 239-252.

Buzsáki G, Draguhn A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304(5679): 1926-1929.

Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, Berger MS, Barbaro NM, Knight RT (2006) High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313(5793): 1626-1628.

Capotosto P, Babiloni C, Romani GL, Corbetta M (2009) Frontoparietal cortex controls spatial attention through modulation of anticipatory alpha rhythms. *J Neurosci* 29(18): 5863-5872.

Carpenter RHS (1981) Eye movements: cognition and visual perception. In DF Fisher and RA Monty (Eds.) Erlbaum, Hillsdale, New Jersey, pp. 237-246.

Carpenter RHS (2000) The neural control of looking. *Curr Biol* 10(8): R291-293.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Cebolla AM, Petieau M, Cevallos C, Leroy A, Dan B, Cheron G (2015) Long-Lasting cortical reorganization as the result of motor imagery of throwing a ball in a virtual tennis court. *Front Psychol* 6: 1869.

Cevallos C, Zarka D, hoellinger T, Leroy A, Dan B, Cheron G (2015) Oscillations in the human brain during walking execution, imagination and observation. *Neuropsychologia* 79(Pt B): 223-232.

Chatrian G, Petersen M, Lazarete J (1959) The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 11(3): 497-510.

Chen Y, Martinez-Conde S, Macknik SL, Bereshpolove Y, Swadlow HA, Alonso JM (2008) Task difficulty modulates the activity of specific neuronal populations in primary visual cortex. *Nat Neurosci* 11(8): 974-982.

Cherkasova MV, Manoach DS, Intriligator JM, Barton JJ (2002) Antisaccades and task-switching: interactions in controlled processing. *Exp Brain Res* 144(4): 528-537.

Cheron G, Godaux E (1987) Disabling of the oculomotor neural integrator by kainic acid injections in the prepositus-vestibular complex of the cat. *J Physiol* 394: 267-290.

Ciuffreda KJ, Kenyon RV, Stark L (1979) Suppression of fixational saccades in strabismic and anisometric amblyopia. *Ophthalmic Res* 11:31-39.

Classen J, Gerloff C, Honda M, Hallett M (1998) Integrative visuomotor behavior is associated with interregionally coherent oscillations in the human brain. *J Neurophysiol* 79(3):1567-1573.

Coe B, Tomihara K, Matsuzawa M, Hikosaka O (2002) Visual and anticipatory bias in three cortical eye fields of the monkey during an adaptive decision-making task. *J Neurosci* 22(12): 5081-5090.

Colby CL, Goldberg ME (1999) Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22: 319-349.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Collewijn H, Erkelens C, Steinman R (1988) Binocular co-ordination of human horizontal saccadic eye movements. *J Physiol* 404 (1):157-182.

Collewijn H, Kowler E (2008) The significance of microsaccades for vision and oculomotor control. *J Vis* 8(14): 20. 1-21.

Comon P (1994) Independent component analysis. A new concept? *Signal Processing* 36:287-314.

Connolly JD, Goodale MA, Menon RS, Munoz DP (2002) Human fMRI evidence for the neural correlates of preparatory set. *Nat Neurosci* 5(12): 1345-1352.

Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Ollinger JM, Drury HA, Linenweber MR, Petersen SE, Raichle ME, Van Essen DC, Shulman GL (1998) A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 21(4): 761-773.

Creutzfeldt OD (1983) *Cortex cerebri*. Springer, Berlin Heidelberg New York.

Cui RQ, Egkher A, Huter D, Lang W, Lindinger G, Deecke L (2000) High resolution spatiotemporal analysis of the contingent negative variation in simple or complex motor tasks and a non-motor task. *Clin Neurophysiol* 111(10): 1847-1859.

Curtis CE, D'Esposito M (2003) Success and failure suppressing reflexive behavior. *J Cogn Neurosci* 15(3): 409-418.

Curtis CE, Rao VY, D'Esposito M (2004) Maintenance of spatial and motor codes during oculomotor delayed response tasks. *J Neurosci* 24 (16):3944-3952.

Dalezios Y, Scudder CA, Highstein SM, Moschovakis AK (1998) Anatomy and physiology of the primate interstitial nucleus of Cajal. II. Discharge patten of single efferent fibers. *J Neurophysiol* 80(6): 3100-3111.

Deiber MP, Missonnier P, Bertrand O, Gold G, Fazio-Costa L, Ibañez V, Giannakopoulos P (2007) Distinction between perceptual and attentional processing in working memory tasks: a study of phase-locked and induced oscillatory brain dynamics. *J Cogn Neurosci* 19(1): 158-172.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Delinte A, Gómez CM, Decostre MF, Crommelinck M, Roucoux A (2002) Amplitude transition function of human express saccades. *Neurosci Res* 42(1): 21-34

Delorme A, Makeig S (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 134(1): 9-21.

DeSouza JF, Menon RS, Everling S (2003) Preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in humans investigated with event-related fMRI. *J Neurophysiol* 89(2): 1016-1023.

Dimigen O, Valsecchi M, Sommer W, Kliegl R (2009) Human microsaccade-related visual brain responses. *J Neurosci* 29(39): 12321-12331.

Ditchburn RW, Foley-Fisher JA (1967) Assembled data in eye movements. *Opt Acta (Lond)* 14(2):113-118.

Ditchburn RW, Ginsborg BL (1952) Vision with a stabilized retinal image. *Nature* 170(4314): 36-37.

Ditchburn RW, Ginsborg BL (1953) Involuntary eye movements during fixation. *J Physiol* 119(1): 1-17.

Donchin E, Cohen L (1967) Averaged evoked potentials and intramodality selective attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 22(6):537-546.

Dorris MC, Paré M, Munoz DP (1997) Neuronal activity in monkey superior colliculus related to the initiation of saccadic eye movements. *J Neurosci* 17(21): 8566-8579.

Duffy FH, Lombroso CT (1968) Electrophysiological evidence for visual suppression prior to the onset of a voluntary saccadic eye movement. *Nature* 218: 1074-1075.

Duncan J (2001) An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2(11): 820-829.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Eason RG, Harter MR, White CT (1969) Effects of attention and arousal on visual evoked cortical potentials and reaction time in man. *Physiol Behav* 4(3): 283-289.

Engbert R (2006) Microsaccades: a microcosm for research on oculomotor control, attention, and visual perception. *Prog Brain Res* 154: 177-192.

Engbert R (2012) Computational modeling of collicular integration of perceptual responses and attention in microsaccades. *J Neurosci* 32(23): 8035-8039.

Engbert R, Kliegl R (2003) Microsaccades uncover the orientation of covert attention. *Vision Res* 43(9): 1035-1045.

Engbert R, Mergenthaler K (2006) Microsaccades are triggered by low retinal image slip. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(18):7192-7197.

Engel AK, Fries P (2010) Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 20(2): 156-165.

Engel AK, Singer W (2001) Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci* 5(1):16-25

Epelboim JL, Kowler E (1993) Slow control with eccentric targets: evidence against a position-corrective model. *Vision Res* 33(3):361-380

Escudero M, de la Cruz RR, Delgado-García JM (1992) A physiological study of vestibular and prepositus hypoglossi neurons projecting to the abducens nucleus in the alert cat. *J Physiol* 458: 539-560.

Evdokimidis I, Liakopoulos D, Papageorgiou C (1991) Cortical potentials preceding centrifugal and centripetal self-paced horizontal saccades. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 79(6):503-505.

Everling S, Dorris MC, Klein RM, Munoz DP (1999) Role of primate superior colliculus in preparation and execution of anti-saccades and pro-saccades. *J Neurosci* 19(7): 2740-2754.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Everling S, Dorris MC, Munoz DP (1998b) Reflex suppression in the anti-saccade task is dependent on prestimulus neural processes. *J Neurophysiol* 80(3): 1584-1589.

Everling S, Fischer B (1998) The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia* 36(9): 885-899.

Everling S, Krappmann P, Flohr H (1997) Cortical potential preceding pro- and antisaccades in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 102(4): 356-362.

Everling S, Krappmann P, Spantekow A, Flohr H (1996) Cortical potentials during the gap prior to express saccades and fast regular saccades. *Exp Brain Res* 111(1): 139-143.

Everling S, Munoz DP (2000) Neuronal correlates for preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in the primate frontal eye field. *J Neurosci* 20(1): 387-400.

Everling S, Spantekow A, Krappmann P, Flohr H (1998a) Event related potentials associated with correct and incorrect responses in a cued antisaccade task. *Exp Brain Res* 118(1): 27-34.

Fairclough SH, Venables L, Tattersall A (2005) The influence of task demand and learning on the psychophysiological response. *Int J Psychophysiol* 56(2): 171-184

Ferraina S, Paré M, Wurtz R (2002) Comparison of cortico-cortical and cortico-collicular signals for the generation of saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 87(2): 845-858.

Field CB, Johnston D, Gati JS, Menon RS, Everling S (2008) Connectivity of the primate superior colliculus mapped by concurrent microstimulation and event-related FMRI. *PLoS One* 3(12):e3928.

Fischer B, Breitmeyer B (1987) Mechanisms of visual attention revealed by saccadic eye movements. *Neuropsychologia* 25(1A): 77-83.

Fischer B, Gezeck S, Hartnegg K (2000) On the production and correction of involuntary prosaccades in a gap antisaccade task. *Vision Res* 40(16):2211-2217.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Fischer B, Weber H, Biscaldi M, Aiple F, Otto P, Stuhr V (1993) Separate populations of visually guided saccades in humans: reaction times and amplitudes. *Exp Brain Res* 92(3): 528-541.

Flores AB, Digiacomo MR, Meneres S, Trigo E, Gómez CM (2009) Development of preparatory activity indexed by the contingent negative variation in children. *Brain Cogn* 71(2): 129-140.

Ford KA, Goltz HC, Brown MR, Everling S (2005) Neural processes associated with antisaccade task performance investigated with event-related fMRI. *J Neurophysiol* 94(1): 429-440.

Freunberger R, Klimesch W, Doppelmayr M, Holler Y (2007) Visual P2 component is related to theta phase-locking. *Neurosci Lett* 426 (3): 181-186.

Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R (2001) Modulation of wscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291(5508): 1560-1563.

Fries P, Womelsdorf T, Oostenveld R, Desimone R (2008) The effects of visual stimulation and selective visual attention on rhythmic neuronal synchronization in macaque area V4. *J Neurosci* 28(18): 4823-4835.

Funderud I, Lindgren M, Løvstad M, Endestad T, Voytek B, Knight RT, Solbakk AK (2012) Differential Go/NoGo Activity in Both Contingent Negative Variation and Spectral Power. *PLoS One* 7: e48504.

Gaarder K, Krauskopf J, Graf V, Kropfl W, Armington JC (1964) Averaged brain activity following saccadic eye movement. *Science* 146(3650): 1481-1483.

Galfano G, Betta E, Turatto M (2004) Inhibition of return in microsaccades. *Exp Brain Res* 159(3):400-404.

Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D (1997) High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex* 7(4): 374-385.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Goffart L, Chen LL, Sparks DL (2004) Deficits in saccades and fixation during muscimol inactivation of caudal fastigial nucleus in rhesus monkey. *J Neurophysiol* 92(6): 3351-3367.

Goldman PS, Nauta WJ (1976) Autoradiographic demonstration of a projection from prefrontal association cortex to the superior colliculus in the rhesus monkey. *Brain Res* 116(1): 145-149.

Gómez C, Atienza M, Gómez GJ, Vázquez M (1996) Response latencies and event-related potentials during the gap paradigm using saccadic responses in human subjects. *Int J Psychophysiol* 23(1-2): 91-99.

Gómez C, Atienza M, López-Mendoza D, Gómez GJ, Vázquez M (1995) Cortical potentials during gap and non-gap paradigms using manual responses in humans. *Neurosci Lett* 186(2-3): 107-110.

Gómez C, Atienza M, Vázquez M, Cantero JL (1994) Saccadic reaction times to fully predictive and random visual targets during Gap and Non-Gap paradigms. In: JM Delgado-García, E Godaux and PP Vidal (Eds.). *Information processing underlying gaze control*. Pergamon, Oxford, pp 109-115.

Gómez C, Millán S, Atienza M, Aguilar-Bravo H, Vázquez M, Delinte A (1998) The gap effect during visual and auditory stimulation using manual responses. *Biol Psychol* 47(1): 77-96.

Gómez CM, Delinte A, Vaquero E, Cardoso MJ, Vázquez M, Crommelinck M, Roucoux A (2001) Current source density analysis of CNV during temporal gap paradigm. *Brain Topogr* 13(3): 149-159.

Gómez CM, Fernández A, Maestú F, Amo C, González-Rosa JJ, Vaquero E, Ortiz T (2004) Task-specific sensory and motor preparatory activation revealed by contingent magnetic variation. *Brain Res Cogn Brain Res* 21(1): 59-68.

Gómez CM, Flores A, Ledesma A (2007) Fronto-parietal networks activation during the contingent negative variation period. *Brain Res Bull* 73(1-3):40-47.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Gómez CM, Marco J, Grau C (2003) Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. *Neuroimage* 20(1):216-224.

Gómez CM, Marco-Pallarés J, Grau C (2006) Location of brain rhythms and their modulation by preparatory attention estimated by current density. *Brain Res* 1107(1): 151-160.

Gottlieb J, Goldberg ME (1999) Activity of neurons in the lateral intraparietal area of the monkey during an antisaccade task. *Nat Neurosci* 2(10): 906-912.

Gray CM, Engel AK, Köning P, Singer W (1990) Stimulus-dependent neuronal oscillations in cat visual cortex: receptive field properties and feature dependence. *Eur J Neurosci* 2(7): 607-619.

Guerrasio L, Quinet J, Buttner U, Goffart L (2010) Fastigial oculomotor region and the control of foveation during fixation. *J Neurophysiol* 103(4): 1988-2001.

Guitton D, Buchtel HA, Douglas RM (1985) Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp Brain Res* 58(3): 455-474.

Haagh SA, Brunia CH (1985) Anticipatory response-relevant muscle activity, CNV amplitude and simple reaction time. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 61(1): 30-39.

Hafed ZM (2011) Mechanisms for generating and compensating for the smallest possible saccades. *Eur J Neurosci* 33(11):2101-7197.

Hafed ZM, Clark JJ (2002) Microsaccades as an overt measure of covert attention shifts. *Vision Res* 42(22): 2533-2545.

Hafed ZM, Goffart L, Krauzlis RJ (2009) A neural mechanism for microsaccade generation in the primate superior colliculus. *Science* 323(5916): 940-943.

Hafed ZM, Lovejoy LP, Krauzlis RJ (2011) Modulation of microsaccades in monkey during a covert visual attention task. *J Neurosci* 31(43): 15219-15230.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Hallet PE, Adams BD (1980) The predictability of saccadic latency in a novel voluntary oculomotor task. *Vision Res* 20(4): 329-339.

Hallett PE (1978) Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Res* 18(10): 1279-1296.

Hanes DP, Schall JD (1996) Neural control of voluntary movement initiation. *Science* 274(5286): 427-430.

Hari R, Salmelin R, Mäkelä JP, Salenius S, Helle M (1997) Magnetoencephalographic cortical rhythms. *Int J Psychophysiol* 26(1-3): 51-62.

Harter MR, Aine C, Schroeder C (1982) Hemispheric differences in the neural processing of stimulus location and type: effects of selective attention on visual evoked potentials. *Neuropsychologia* 20(4): 421-438.

Harter MR, Previc FH (1978) Size-specific information channels and selective attention: visual evoked potential and behavioral measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 45(5):628-640.

Harter MR, Salmon LE (1972) Intra-modality selective attention and evoked cortical potentials to randomly presented patterns. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 32(6):605-613.

Hepp K, Henn V, Vilis T, Cohen B (1989) The neurobiology of saccadic eye movements. RH Wurtz and ME Goldberg (Eds). Elsevier, Amsterdam, pp. 105-212.

Hermens F, Zanker JM, Walker R (2009) Microsaccades and preparatory set: a comparison between delayed and immediate, exogenous and endogenous pro- and anti-saccades. *Exp Brain Res* 201(3): 489-498.

Herrington TM, Masse NY, Hachmeh KJ, Smith JE, Assad JA, Cook EP (2009) The effect of microsaccades on the correlation between neural activity and behavior in middle temporal, ventral intraparietal, and lateral intraparietal areas. *J Neurosci* 29(18): 5793-5805.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Herrmann CS, Senkowski D, Röttger S (2004) Phase-locking and amplitude modulations of EEG alpha activity reflect different cognitive processes in a working memory task. *Exp Psychol* 51(4): 311-318.

Hess WR, Burgi S, Bucher V (1946) Motor function of tectal and tegmental area. *Msschr Psychiat Neurol* 112:1-26.

Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R (2000) Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 80(3): 953-958.

Hillyard SA (1969) Relationships between the contingent negative variation (CNV) and reaction time. *Physiol Behav* 4(3): 351-357.

Hillyard SA, Galambos R (1967) Effects of stimulus and response contingencies on a surface negative slow potential shift in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 22(4): 297-304.

Hotelling H (1933) Analysis of a complex of statistical variables into principal components. *J Educ Psychol* 24: 417-441.

Huerta MF, Kaas JH (1990) Supplementary eye field as defined by intracortical microstimulation: connections in macaques. *J Comp Neurol* 293(2): 299-330.

Huerta MF, Krubitzer LA, Kaas JH (1987) Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys: II. Cortical connections. *J Comp Neurol* 265(3):332-361.

Hughes SW, Lörincz M, Cope DW, Blethyn KL, Kékesi KA, Parri HR, Juhász G, Crunelli V (2004) Synchronized oscillations at alpha and theta frequencies in the lateral geniculate nucleus. *Neuron* 42(2):253-268.

Irwin DA, Knott JR, McAdam DW, Rebert CS (1966) Motivational determinants of the "contingent negative variation". *Electroenceph Clin Neurophysiol* 21(6):538-543.

Jagla F, Jergelová M, Riečanský I (2007) Saccadic eye movement related potentials. *Physiol Res* 56(6):707-713.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Jantz JJ, Watanabe M, Everling S, Munoz DP (2013) Threshold mechanism for saccade initiation in frontal eye field and superior colliculus. *J Neurophysiol* 109(11): 2767-2780.

Jasper H, Penfield W (1949) Electrocorticograms in man: effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Arch Psychiatr Z Neural* 183: 163-174.

Jaun-Frutiger K, Cazzoli D, Müri RM, Bassetti CL, Nyffeler T (2013) The frontal eye field is involved in visual vector inversion in humans- a theta burst stimulation study. *PLoS One* 8(12): e83297.

Jensen O, Gelfand J, Kounious K, Lisman JE (2002) Oscillations in the alpha band (9-12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cereb Cortex* 12 (8): 877-882.

Jensen O, Kaiser J, Lachaux JP (2007) Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci* 30(7): 317-324.

Jensen O, Mazaheri A (2010) Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci* 4:186.

Jensen O, Tesche CD (2002) Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur J Neurosci* 15(8): 1395-1399.

Johannes S, Munte TF, Heinze HJ, Mangun GR (1995) Luminance and spatial attention effects on early visual processing. *Cogn Brain Res* 2(3): 189-205.

Johnston K, Levin HM, Koval MJ, Everling S (2007) Top-down control-signal dynamics in anterior cingulate and prefrontal cortex neurons following task switching. *Neuron*, 53(3): 453-462.

Judge SJ, Richmond BJ, Chu FC (1980) Implantation of magnetic search coils for measurement of eye position: an improved method. *Vision Res* 20(6): 535-538.

Jung TP, Makeig S, Humphries C, Lee TW, Mckeown MJ, Iragui V, Sejnowski TJ (2000) Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*, 37(2):163-178.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Kahana MJ (2006) The cognitive correlates of human brain oscillations. *J Neurosci* 26(6): 1669-1672.

Kahana MJ, Seeling D, Madsen JR (2001) Theta returns. *Curr Opin Neurobiol* 11(6):739-744.

Kandel ER (1991) Brain and behavior. In: ER Kandel, JH Schwartz and TM Jessel (Eds.), *Principles of Neural Science* (3rd ed.), Appleton & Lange, Norwalk pp. 6-17.

Kazai K, Yagi A (2003) Comparison between the lambda response of eye-fixation-related potentials and the P100 component of pattern-reversal visual evoked potentials. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3(1): 46-56.

King WM, Fuchs AF (1979) Reticular control of vertical saccadic eye movements by mesencephalic burst neurons. *J Neurophysiol* 42(3): 861-876.

Kingstone A, Klein R (1993) What are human express saccades? *Percept Psychophys* 54 (2): 260-273.

Klein C, Fischer B (2005) Developmental fractionation and differential discrimination of the anti-saccadic direction error. *Exp Brain Res* 165(1): 132-138.

Klein C, Fischer B, Hartnegg K, Heiss WH, Roth M (2000a) Optomotor and neuropsychological performance in old age. *Exp Brain Res* 135(2): 141-154.

Klein C, Heinks T, Andresen B, Berg P, Moritz S (2000b) Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceding antisaccades in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 47(11): 978-990.

Klein C, Rauh R, Biscaldi M (2010) Cognitive correlates of anti-saccade task performance. *Exp Brain Res* 203(4): 759-764.

Klein RM, Taylor TL, Kingstone A (1995) Against a role for attentional disengagement in the gap effect: a friendly amendment to Tam and Stelmach (1993). *Percept Psychophys* 57(4): 573-577.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T (1996) Theta band power in the human scalp EEG and the encoding of new information. *NeuroReport* 7(7): 1235-1240.

Klimesch W, Doppelmayr M, Stadler W, Pöllhuber D, Sauseng P, Röhme D (2001a) Episodic retrieval is reflected by a process specific increase in human electroencephalographic theta activity. *Neurosci Lett* 302(1): 49-52.

Klimesch W, Doppelmayr M, Yonelinas A, Kroll NEA, Lazzara M, Röhme D, Gruber W (2001b) Theta synchronization during episodic retrieval: neural correlates of conscious awareness. *Cogn Brain Res* 12(1): 33-38.

Klimesch W, Hanslmayr S, Sauseng P, Gruber W, Brozinsky CJ, Kroll NEA, Yonelinas AP, Doppelmayr M (2006) Oscillatory EEG correlates of episodic trace decay. *Cerebral Cortex*. 16(2): 280-290.

Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S (2007) EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 53(1):63-68.

Klimesch W, Schimke H, Schwaiger J (1994) Episodic and semantic memory: an analysis in the EEG theta and alpha band. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91(6): 428-441.

Klostermann W, Kömpf D, Heide W, Verleger R, Wauschkuhn B, Seyfert T (1994) The presaccadic cortical negativity prior to self-paced saccades with and without visual guidance. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 91(3):219-228.

Kokkoroyannis R, Scudder CA, Highstein SM, Balaban C, Moschovakis AK (1996) The anatomy and physiology of the primate interstitial nucleus of Cajal. I. Efferent projections. *J Neurophysiol* 75(2): 725-739.

Kornhuber HH, Deecke L (1964) Hirnpotentialänderungen beim Menschen vor und nach Willkürbewegungen dargestellt mit Magnetbandspeicherung und Rückwärtsanalyse. *Pflügers Arch* 281: 52.

Koshino Y, Niedermeyer E (1975) Enhancement of rolandic mu-rhythm by pattern vision. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38 (5): 535-538.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Kowler E, Steinman RM (1979) Miniature saccades: eye movements that do not count. *Vision Res* 19(1):105-108.

Kowler E, Steinman RM (1980) Small saccades serve no useful purpose: reply to letter by R. Ditchburn. *Vis Res* 20(3): 273-276.

Krauskopf J, Cornsweet TN, Riggs LA (1960) Analysis of eye movements during monocular and binocular fixation. *J Opt Soc Am* 50: 572-578.

Kropotov JD (2009) Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy (pp. 181-182). Academic Press. San Diego: US.

Kurtzberg D, Vaughan HG (1977) Electrophysiological observations on the visuomotor system and neurosensorium. In: Desmedt JE (Ed.), *Visual evoked potentials in man: new developments*. Clarendon Press, Oxford, pp.314-331.

Kurtzberg D, Vaughan HG Jr (1980) Differential topography of human eye movement potentials preceding visually triggered and self-initiated saccades. *Prog Brain Res* 54:203-208.

Kurtzberg D, Vaughan HG Jr (1982) Topographic analysis of human cortical potentials preceding self-initiated and visually triggered saccades. *Brain Res* 243(1):1-9.

Lakatos P, Karmos G, Mehta AD, Ulbert I, Schroeder CE (2008) Entrainment of neuronal oscillations as a mechanism of attentional selection. *Science* 320(5872): 110-113.

Lakatos P, Shah AS, Knuth KH, Ulbert I, Karmos G, Schroeder CE (2005) An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J Neurophysiol* 94(3): 1904-1911.

Laubrock J, Engbert R, Kliegl R (2005) Microsaccade dynamics during covert attention. *Vision Res* 45(6): 721-730.

Laubrock J, Engbert R, Rolfs M, Kliegl R (2007) Microsaccades are an index of covert attention: commentary on Horowitz, Fine, Fencsik, Yurgenson, and Wolfe (2007). *Psychol Sci* 18(4): 364-366.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Leichnetz GR, Spencer RF, Hardy SG, Astruc J (1981) The prefrontal corticotectal projection in the monkey, an anterograde and retrograde horseradish peroxidase study. *Neuroscience* 16(6):1023-1041.

Leigh RJ, Kennard C (2004) Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain* 127 (Pt 3): 460-477.

Leigh RJ, Zee DS (2006) *The neurology of eye movements*. 4th Edition. Oxford University Press, Oxford.

Leopold DA, Logothetis NK (1998) Microsaccades differentially modulate neural activity in the striate and extrastriate visual cortex. *Exp Brain Res* 123(3):341-345.

Lopes da Silva FH, Pfurtscheller G (1999) Basic concepts on EEG synchronization and desynchronization. In: G Pfurtscheller and FH Lopes da Silva (Eds.), *Event-Related Desynchronization. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Revised Edition Vol. 6. Elsevier, Amsterdam, pp. 3-11.

Lord MP (1951) Measurement of binocular eye movements of subjects in the sitting position. *BR J Ophthalmol* 35(1): 21-30.

Loveless NE, Sanford AJ (1974) Slow potential correlates of preparatory set. *Biol Psychol* 1(4): 303-314.

Luu T, Tucker DM, Makeig S (2004) Frontal midline theta and the error-related negativity: neurophysiological mechanisms of action regulation. *Clin Neurophysiol* 115(8):1821-1835.

MacKay DM (1983) On line source density computation with a minimum of electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 56(6): 696-698.

MacKay DM (1984a) Source density analysis of scalp potentials during evaluated action. I. Coronal distribution. *Exp Brain Res* 54(1): 73-85.

MacKay DM (1984b) Source density analysis of scalp potentials during evaluated action. II. Lateral distributions. *Exp Brain Res* 54(1): 86-94.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

MacKay WA, Bonnet M (1990) CNV, stretch reflex and reaction time correlates of preparation for movement direction and force. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76(1): 47-62.

Makeig S (1993) Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86(4): 283-293.

Makeig S, Jung TP, Bell AJ, Ghahremani D, Sejnowski TJ (1997) Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components. *Proc Natl Acad Sci USA* 94(20): 10979-10984.

Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ (2002) Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science* 295(5555): 690-694.

Maldonado P, Babul C, Singer W, Rodriguez E, Berger D, Grun S (2008) Synchronization of neural responses in primary visual cortex of monkeys viewing natural images. *J Neurophysiol* 100(3): 1523-1532.

Malinov IV, Epelboim J, Herst AN, Steinman RM (2000) Characteristics of saccades and vergence in two types of sequential looking tasks. *Vision Res* 40(16):2083-2090.

Mantanus H, Timsit-Berthier M, Geronio A, Von Frenckell R (1981) A correlation study of contingent negative variation, reaction time, and EEG power spectrum in control and psychopathological populations. *Biol Psychol* 13: 227-237.

Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH (2000) Microsaccadic eye movements and firing of single cells in the striate cortex of macaque monkeys. *Nat Neurosci* 3(3):251-258.

Martinez-Conde S, Macknik SL (2008) Fixational eye movements across vertebrates: comparative dynamics, physiology, and perception. *J Vis* 8(14):28. 1-16.

Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel D (2004) The role of fixational eye movements in visual perception. *Nat Rev Neurosci* 5(3): 229-240.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH (2002) The function of bursts of spikes during visual fixation in the awake primate lateral geniculate nucleus and primary visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 99(21): 13920-13925.

Martinez-Conde S, Macknik SL, Troncoso XG, Hubel DH (2009) Microsaccades: a neurophysiological analysis. *Trends Neurosci* 32(9): 463-475.

Martinez-Conde S, Macknik SL, Troncoso XG, Dyar TA (2006) Microsaccades counteract visual fading during fixation. *Neuron* 49(2): 297-305.

Maunsell JH, Newsome WT (1987) Visual processing in monkey extrastriate cortex. *Annu Rev Neurosci* 10: 363-401.

May PJ (2006) The mammalian superior colliculus: laminar structure and connections. *Prog Brain Res* 151: 321-378.

Mays LE, Sparks DL (1980) Dissociation of visual and saccade-related responses in superior colliculus neurons. *J Neurophysiol* 43(1): 207-232.

Mazaheri A, Picton TW (2005) EEG spectral dynamics during discrimination of auditory and visual targets. *Brain Res Cogn Brain Res* 24(1):81-96.

McCallum WC, Cooper R, Pocock PV (1988) Brain slow potential and ERP changes associated with operator load in a visual tracking task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69(5): 453-468.

McCamy MB, Otero-Millan J, Macknik SL, Yang Y, Troncoso XG, Baer SM, Crook SM, Martinez-Conde S (2012) Microsaccadic efficacy and contribution to foveal and peripheral vision. *J Neurosci* 32(27): 9194-9204.

McDowell JE, Dyckman KA, Austin BP, Clementz BA (2008) Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn* 68(3): 255-270.

Medendorp WP, Goltz HC, Vilis T (2005) Remapping the remembered target location for anti-saccades in human posterior parietal cortex. *J Neurophysiol* 94(1): 734-740.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Medendorp WP, Kramer GF, Jensen O, Oostenveld R, Schoffelen JM, Fries P (2007) Oscillatory activity in human parietal and occipital cortex shows hemispheric lateralization and memory effects in a delayed double-step saccade task. *Cereb Cortex* 17(10): 2394-2374.

Meredith MA, Ramoa AS (1998) Intrinsic circuitry of the superior colliculus: pharmacophysiological identification of horizontally oriented inhibitory interneurons. *J Neurophysiol* 79(3): 1597-1602.

Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24: 167-202.

Missonnier P, Deiber MP, Gold G, Millet P, Gex-Fabry Pun M, Fazio-Costa L, Giannakopoulos P, Ibáñez V (2006) Frontal theta event-related synchronization: comparison of directed attention and working memory load effects. *J Neural Transm* 113(10): 1477-1486.

Moon SY, Barton JJ, Mikulski S, Polli FE, Cain MS, Vangel M, Hämäläinen MS, Manoach DS (2007) Where left becomes right: a magnetoencephalographic study of sensorimotor transformation for antisaccades. *Neuroimage* 36(4): 1313-1323.

Moschovakis AK, Scudder CA, Highstein SM (1996) The microscopic anatomy and physiology of the mammalian saccadic system. *Prog Neurobiol* 50(2-3): 133-254.

Munoz DP, Dorris MC, Paré M, Everling S (2000) On your mark, get set: brainstem circuitry underlying saccadic initiation. *Can J Physiol Pharmacol* 78(11): 934-944.

Munoz DP, Everling S (2004) Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* 5(3): 218-228.

Munoz DP, Fecteau JH (2002) Vying for dominance: dynamic interactions control visual fixation and saccadic initiation in the superior colliculus. *Prog Brain Res* 140: 3-19.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Nácher V, Ledberg A, Deco G, Romo R (2013) Coherent delta-band oscillations between cortical areas correlate with decision making. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(37): 15085-15090.

Nagamine T, Kaji R, Suwazono S, Hamano T, Shibasaki H, Kimura J (1992) Current source density mapping of somatosensory evoked responses following median and tibial nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84(3): 248-256.

Neuper C, Pfurtscheller G (1999) Motor imagery and ERD. In: G Pfurtscheller and FH Lopes da Silva (Eds.), *Event-Related Desynchronization. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Revised Edition Vol. 6.* Elsevier, Amsterdam, pp. 303-325.

Onton J, Delorme A, Makeig S (2005) Frontal midline EEG dynamics during working memory. *Neuroimage* 27(2): 341-356.

Oostenveld R, Praamstra P, Stegeman DF, van Oosterom A (2001) Overlap of attention and movement-related activity in lateralized event-related brain potentials. *Clin Neurophysiol* 112(3):177-484.

Otero-Millan J, Macknik SL, Serra A, Leigh RJ, Martinez-Conde S (2011) Triggering mechanisms in microsaccade and saccade generation: a novel proposal. *Ann NY Acad Sci* 1233:107-116.

Otero-Millan J, Troncoso XG, Macknik SL, Serrano-Pedraza I, Martinez-Conde S (2008) Saccades and microsaccades during visual fixation, exploration and search: foundations for a common saccadic generator. *J Vis* 8(14):21.1-18.

Papadopoulou M, Evdokimidis I, Tsoukas E, Mantas A, Smyrnis N (2010) Event-related potentials before saccades and antisaccades and their relation to reaction time. *Exp Brain Res* 205(4): 521-531.

Paré M, Munoz DP (1996) Saccadic reaction time in the monkey: advanced preparation of oculomotor programs is primarily responsible for express saccade occurrence. *J Neurophysiol* 76(6): 3666-3681.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Paré M, Wurtz RH (2001) Progression in neuronal processing for saccadic eye movements from parietal cortex area LIP to superior colliculus. *J Neurophysiol* 85(6): 2545-2562.

Pastukhov A, Braun J (2010) Rare but precious: microsaccades are highly informative about attentional allocation. *Vision Res* 50(12): 1173-1184.

Pastukhov A, Vonau V, Stonkute S, Braun J (2013) Spatial and temporal attention revealed by microsaccades. *Vision Res* 85: 45-57.

Pearson K (1901) On lines and planes of closest fit to systems of points in space. *Philosophical Magazine* 2: 559-572.

Perrin F, Bertrand O, Pernier J (1987) Scalp current density mapping: value and estimation from potential data. *IEEE Trans Biome Eng* 34(4): 283-288.

Pfurtscheller G (2006) The cortical activation model (CAM). *Prog Brain Res* 159: 19-27.

Pfurtscheller G, Aranibar A (1977) Event-related cortical desynchronization detected by power measurement of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42(6): 817-826.

Pfurtscheller G, Klimesch W (1992) Functional topography during a visuoverbal judgment task studied with event-related desynchronization mapping. *J Clin Neurophysiol* 9(1): 120-131.

Pfurtscheller G, Lopes da Silva F (1999) Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 110(11): 1842-1857.

Pfurtscheller G, Neuper C (1994) Event-related synchronization of mu rhythm in the EEG over the cortical hand area in man. *Neurosci Lett* 174(1):93-96.

Pfurtscheller G, Stancák A Jr, Neuper C (1996) Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroenceph Clin Neurophysiol* 98(4): 281-293.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Phillips JM, Johnston K, Everling S (2011) Effects of anterior cingulate microstimulation on pro- and antisaccades in nonhuman primates. *J Cogn Neurosci* 23(2): 481-490.

Pierrot-Deseilligny C, Müri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Demeret S, Rivaud-Pechoux S (2003) Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 126(6):1460-1473.

Pierrot-Deseilligny C, Ploner CJ, Muri RM, Gaymard B, Rivaud-Pechoux S (2002) Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans. *Ann NY Acad Sci* 956: 216-229.

Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y (1991a) Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain* 114(Pt3): 1473-1485.

Pierrot-Deseilligny C, Rosa A, Masmoudi K, Rivaud S, Gaymard B (1991b) Saccade deficits after a unilateral lesion affecting the superior colliculus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54(12): 1106-1109.

Raghavachari S, Kahana MJ, Rizzuto DS, Caplan JB, Kirschen MP, Bourgeois B, Madsen JR, Lisman JE (2001) Gating of human theta oscillations by a working memory task. *J Neurosci* 21(9):3175-3183.

Rauss K, Pourtois G, Vuilleumier P, Schwartz S (2009) Attentional load modifies early activity in human primary visual cortex. *Hum Brain Mapp* 30(5): 1723-1733.

Rauss K, Schwartz S, Pourtois G (2011) Top-down effects on early visual processing in humans: a predictive coding framework. *Neurosci Biobehav Rev* 35 (5): 1237-1253.

Reingold EM, Stampe D (2000) Reading as a perceptual process. In: A Kennedy, D Heller, J Pynte and R Radach (Eds.), Elsevier, pp. 119-145.

Reppas JB, Usrey WM, Reid RC (2002) Saccadic eye movements modulate visual responses in the lateral geniculate nucleus. *Neuron* 35(5): 961-974.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Reuter-Lorenz PA, Hughes HC, Fendrich R (1991) The reduction of saccadic latency by prior offset of the fixation point: an analysis of the gap effect. *Percept Psychophys* 49(2): 167-175.

Riggs LA, Ratliff F (1952) The effects of counteracting the normal movements of the eye. *J Opt Soc Am* 42: 872-873.

Rivaud S, Muri RM, Gaymard B, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C (1994) Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp Brain Res* 102(1): 110-120.

Roberts Jr RJ, Hager LD, Heron C (1994) Prefrontal cognitive processes: Working memory and inhibition in the antisaccade task. *J Exp Psychol Gen* 123(4): 374–393.

Robinson DA (1971) Models of oculomotor neural organization. In: *The Control of Eye Movements*, ed. Bach-Y-Rita P, Collins CC and Hyde JE, New York: Academic Press. pp. 519-538.

Robinson FR, Straube A, Fuchs AG (1993) Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. *J Neurophysiol* 70(5): 1741-1758.

Roelfsema PR, Engel AK, König P, Singer W (1997) Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* 385(6612): 157-161.

Rolfs M, Engbert R, Kliegl R (2004) Microsaccade orientation supports attentional enhancement opposite a peripheral cue: commentary on Tse, Sheinberg, and Logothetis (2003). *Psychol Sci* 15(10): 705-707.

Rolfs M, Engbert R, Kliegl R (2005) Crossmodal coupling of oculomotor control and spatial attention in vision and audition. *Exp Brain Res* 166(3-4): 427-439.

Rolfs M, Kliegl R, Engbert R (2008) Toward a model of microsaccade generation: the case of microsaccadic inhibition. *J Vis* 8(11):5.1-23.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Rose M, Schmid C, Winzen A, Sommer T, Buchel C (2005) The functional and temporal characteristics of top-down modulation in visual selection. *Cereb Cortex* 15(9): 1290-1298.

Ross LE, Ross SM (1980) Saccade latency and warning signals: Stimulus onset, offset, and change as warning events. *Percept Psychophys* 27(3): 251-257.

Ross LE, Ross SM (1981) Saccade latency and warning signals: Effects of auditory and visual stimulus onset and offset. *Percept Psychophys* 29(5): 429-437.

Saslow MG (1967) Latency for saccadic eye movement. *J Opt Soc Am* 57(8): 1030-1033.

Sato TR, Schall JD (2003) Effects of stimulus-response compatibility on neural selection in frontal eye field. *Neuron* 38(4): 637-648.

Sauseng P, Griesmayr B, Freunberger R, Klimesch W (2010) Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neurosci Biobehav* 34(7): 1015-1022.

Sauseng P, Klimesch W, Doppelmayr M, Pecherstorfer T, Freunberger R, Hanslmayr S (2005) EEG alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task. *Hum Brain Mapp* 26(2): 148-155.

Schall JD (1997) Visuomotor areas of the frontal lobe. *Cereb Cortex* 12: 527-638.

Scheeringa R, Petersson KM, Oostenveld R, Norris DG, Hagoort P, Bastiaansen MC (2009) Trial-by-trial coupling between EEG and BOLD identifies networks related to alpha and theta EEG power increase during working memory maintenance. *Neuroimage* 44(3): 1224-1238.

Schlag-Rey M, Amador N, Sanchez H, Schlag J (1997) Antisaccade performance predicted by neuronal activity in the supplementary eye field. *Nature* 390 (6658): 398-401.

Scott DF, Goethuysen UC, Bickford RG (1967) Lambda responses in the human electroencephalogram. *Neurology* 17 (8 Pt 1):770-778.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Scudder CA, Kaneko CS, Fuchs AF (2002) The brainstem burst generator for saccadic eye movements: a modern synthesis. *Exp Brain Res* 142(4):439-462.

Segraves MA (1992) Activity of monkey frontal eye field neurons projecting to oculomotor regions of the pons. *J Neurophysiol* 68(6): 1967-1985.

Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1988) Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. *J Neurosci* 8(11): 4049-4068.

Shook BL, Schlag-Rey M, Schlag J (1990) Primate supplementary eye field: I. Comparative aspects of mesencephalic and pontine connections. *J Comp Neurol* 301(4): 618-642.

Siegel M, Donner TH, Engel AK (2012) Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci* 13(2): 121-134.

Siegenthaler E, Costela FM, McCamy MB, Di Stasi LL, Otero-Millan J, Sonderegger A, Groner R, Macknik SL, Martinez-Conde S (2014) Task difficulty in mental arithmetic affects microsaccadic rates and magnitude. *Eur J Neurosci* 39(2):287-294.

Singer W, Gray CM (1995) Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 18:555-586.

Snodderly DM (1987) Effects of light and dark environments on macaque and human fixational eye movements. *Vis Res* 27(3):401-415.

Spantekow A, Krappmann P, Everling S, Flohr H (1999) Event-related potentials and saccadic reaction times: effects of fixation point offset or change. *Exp Brain Res* 127(3): 291–297.

Sparks D, Rohrer WH, Zhang Y (2000) The role of the superior colliculus in saccade initiation: a study of express saccades and the gap effect. *Vision Res* 40(20): 2763-2777.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Sparks DL (2002) The brainstem control of saccadic eye movements. *Nat Rev Neurosci* 3(12): 952-964.

Steinman RM, Cunitz RJ, Timberlake GT, Herman M (1967) Voluntary control of microsaccades during maintained monocular fixation. *Science* 155(3769): 1577-1579.

Steinman RM, Haddad GM, Skavenski AA, Wiman D (1973) Miniature eye movement. *Science* 181(4102): 810-819.

Steinman RM, Pizlo A, Forofonove TI, Epelboim J (2003) One fixates accurately in order to see clearly not because one sees clearly. *Spat Vis* 16(3-4). 225-241.

Steriade M (1990) Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76(6):481-508.

Steriade M (1999) Cellular substrates of brain rhythms. In: E Niedermeyer, FH Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography- Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 28-75.

Stuphorn V, Taylor TL, Schall JD (2000) Performance monitoring by the supplementary eye field. *Nature* 408(6814): 857-860.

Talk A, Dang E, Gabriel M (1999) Independent generation of the theta rhythm in the hippocampus and posterior cingulate cortex. *Brain Res* 1015(1-2):15-24.

Tallon-Baudry C, Bertrand O (1999) Oscillatory gamma activity and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 3(4):151:162.

Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J (1996) Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci* 16(13): 4240-4249.

Tallon-Baudry C, Kreiter A, Bertrand O (1999) Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Vis Neurosci* 16(3):449-459.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Tekin S, Cummings JL (2002) Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *J Psychosom Res* 53(2): 647-654.

Thickbroom GW, Knezevic W, Carroll WM, Mastaglia FL (1991) Saccade onset and offset lambda waves: relation to pattern movement visually evoked potentials. *Brain Res* 551(1-2):150-156.

Thickbroom GW, Mastaglia FL (1985a) Cerebral events preceding self-paced and visually triggered saccades. A study of presaccadic potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62(4): 277-289.

Thickbroom GW, Mastaglia FL (1985b) Presaccadic 'spike' potential: investigation of topography and source. *Brain Res* 339(2): 271-280.

Thickbroom GW, Mastaglia FL (1986) Presaccadic spike potential. Relation to eye movement direction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 64(3): 211-214.

Trappenberg TP, Dorris Mc, Munoz DP, Klein RM (2001) A model of saccade initiation based on the competitive integration of exogenous and endogenous signals in the superior colliculus. *J Cogn Neurosci* 13(2): 256-271.

Tsujimoto T, Shimazu H, Isomura Y (2006) Direct recording of theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices. *J Neurophysiol* 95(5): 2987-3000.

Tuladhar AM, ter Huume N, Schoffelen JM, Maris E, Oostenveld R, Jensen O (2007) Parieto-occipital sources account for the increase in alpha activity with working memory load. *Hum Brain Mapp* 28(8): 785-792.

Uematsu M, Matsuzaki N, Brown EC, Kojima K, Asano E (2013) Human occipital cortices differentially exert saccadic suppression: Intracranial recording in children. *Neuroimage* 83: 224-236.

Urrestarazu E, Iriarte J (2005) Análisis matemáticos en el estudio de señales electroencefalográficas. *Rev Neurol* 41:423-434.

Valsecchi M, Betta E, Turatto M (2007) Visual oddballs induce prolonged microsaccadic inhibition. *Exp Brain Res* 177(2): 196-208.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Valsecchi M, Turatto M (2007) Microsaccadic response to visual events that are invisible to the superior colliculus. *Behav neurosci* 121(4): 786-793.

Valsecchi M, Turatto M (2009) Microsaccadic responses in a bimodal oddball task. *Psychol Res* 73(1): 23-33.

Van der Werf J, Jensen O, Fries P, Medendorp WP (2008) Gamma-band activity in human posterior parietal cortex encodes the motor goal during delayed prosaccades and antisaccades. *J Neurosci* 28(34):8397-8405.

Van Gisbergen JA, Robinson DA, Gielen S (1981) A quantitative analysis of generation of saccadic eye movements by burst neurons. *J Neurophysiol* 45(3):417-442.

Van Voorhis S, Hillyard SA (1977) Visual evoked potentials and selective attention to points in space. *Percept Psychophys* 22(1): 54-62.

Varela F, Lachaux JP, Rodriguez F, Martinerie J (2001) The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2(4): 229-239.

Vaughan HG, Jr. (1969) The relationship of brain activity to scalp recordings of event-related potentials. In: E Donchin and DB Lindsley (Eds.), *Average Evoked Potentials: Methods, Results and Evaluations*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, pp. 45–75.

Walter WG (1964) Slow potential waves in the human brain associated with expectancy, attention, and decision. *Arch Psychiat Nervenkr* 206: 309-322.

Walter WG (1965) Brain mechanisms and perception. *Brit J Physiol Opt* 22:1-9.

Walter WG (1966) Electrophysiologic contribution to psychiatric therapy. *Curr Psychiat Ther* 6:13-25.

Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum WC, Winter AL (1964) Contingent negative variation: an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature* 203: 380-384.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Wang C, Ulbert I, Schomer DL, Marinkovic K, Halgren E (2005) Responses of human anterior cingulate cortex microdomains to error detection, conflict monitoring, stimulus-response mapping, familiarity, and orienting. *J Neurosci* 25(3):604-613.

Wang Y, Matsuzaka Y, Shima K, Tanji J (2004) Cingulate cortical cells projecting to monkey frontal eye field and primary motor cortex. *Neuroreport* 15(10): 1559-1563.

Wardak C, Duhamel JR (2004) Contrôle du mouvement du regard (1). Le rôle du cortex pariétal. *Medecine/Sciences* 20(1): 89-97.

Wardak C, Olivier E, Duhamel JR (2002) Saccadic target selection deficits after lateral intraparietal area inactivation in monkeys. *J Neurosci* 22(22): 9877-9884.

Wascher E, Wauschkuhn B (1996) The interaction of stimulus- and response-related processes measured by event-related lateralizations of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 99(2): 149-162.

Weerts TC, Lang PI (1973) The effects of eye fixation and stimulus and response location on the contingent negative variation (CNV). *Biol Psychol* 1(1): 1-19.

Womelsdorf T, Johnston K, Vinck M, Everling S (2010) Theta-activity in anterior cingulate cortex predicts task rules and their adjustments following errors. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(11): 5248-5753.

Wurtz RH, Goldberg ME (1989) *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements*. Elsevier, Amsterdam.

Wykowska A, Schubö A (2010) On the temporal relation of top-down and bottom-up mechanisms during guidance of attention. *J Cogn Neurosci* 22(4):640-654.

Yagi A (1979a) Lambda waves associated with offset of saccades: a subject with large lambda waves. *Biol Psychol* 8(3): 235-238.

Yagi A (1979b) Saccade size and lambda complex in man. *Physiol Psychol* 7(4): 370-376.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Yagi A (1981) Visual signal detection and lambda responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52(6):604-610.

Yagi A, Ishida K, Katayama J (1992) Contour effects on potentials associated with eye fixation. *Psychologia* 35 (1):50-54.

Yarbus AL (1967) *Eye movements and vision*. Plenum, New York, 1967.

Yuval-Greenberg S, Tomer O, Derdikman D, Nelken I, Deouell LY (2008) Transient induced gamma-band response in EEG as a manifestation of miniature saccades. *Neuron* 58(3):429-441.

Zappoli R, Versari A, Zappoli F, Chiaramonti R, Zappoli Thyron GD, Grazia Arneodo M, Zeraushek V (2000) The effects on auditory neurocognitive evoked responses and contingent negative variation activity of frontal cortex lesions or ablations in man: three new case studies. *Int J Psychophysiol* 38(2):109-144.

Zarka D, Cevallos C, Petieau M, Hoellinger T, Dan B, Cheron G (2014) Neural rhythmic symphony of human walking observation: Upside-down and Uncoordinated condition o cortical theta, alpha, beta and gamma oscillations. *Front Syst Neurosci* 18; 8: 169.

Zhang M, Barash S (2000) Neuronal switching of sensorimotor transformations for antisaccades. *Nature* 408(6815): 971-975.

Zhang M, Barash S (2004) Persistent LIP activity in memory antisaccades: working memory for a sensorimotor transformation. *J Neurophysiol* 91(3): 1424-1441.

Zuber BL, Crider A, Stark L (1964) Saccadic suppression associated with microsaccades. *Quarterly Progress Report* 74: 244-249.

Zuber BL, Stark L (1966) Saccadic suppression: elevation of visual threshold associated with saccadic eye movements. *Exp Neurol* 16(1): 65-79.

Zuber BL, Stark L, Cook G (1965) Microsaccades and the velocity-amplitud relationship for saccadic eye movements. *Science* 150: 1459-1460.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---